

Über die Umsetzung von α -Aminonitrilen
mit GRIGNARD-Verbindungen
und metallischem Natrium

Eine arzneimittelsynthetische Studie
in der Reihe der Ganglioplegika

Pradman K. Qasba

1965

Über die Umsetzung von α -Aminonitrilen mit GRIGNARD-Verbindungen
und metallischem Natrium

Eine arzneimittelsynthetische Studie in der Reihe der Ganglioplegika

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt
von
Pradman K.Qasba
aus
Srinagar, Kashmir (Indien)

1964



Berichterstatter: 1. Professor Dr. H. Thies
2. Professor Dr. E. Bamann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 1. 1965

Meinen Lieben
Shanta, Amar und Indra



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1960 bis Dezember 1963 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von Herrn Professor Dr. H. Thies und Herrn Universitätsdozenten Dr. H. Schö n e n b e r g e r, die gemeinsam die Leitung der Arbeit übernahmen.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, meinen verehrten Lehrern

Herrn Professor Dr. H. Thies

und

Herrn Universitätsdozenten Dr. H. Schö n e n b e r g e r

für die wissenschaftliche Anleitung und die wertvolle Lenkung meiner Studien sowie die hervorragende Betreuung an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. E. B a m a n n, Direktor des Institutes für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, für die großzügige Förderung meiner Arbeit und für das jederzeit bekundete persönliche Interesse und Wohlwollen.

Mein Dank gilt auch allen Professoren, durch deren akademischen Unterricht ich Anregung und Förderung erfuhr.

Ferner sei mir gestattet, dem Bayerischen Staatsministerium für Unterricht und Kultus und dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für die Verleihung eines Stipendiums bzw. einer Beihilfe meinen verbindlichen Dank auszusprechen.

Inhaltsübersicht

	Seite
A. Einführung	1
B. Eigene Befunde	4
I. Umsetzungen von α -Aminonitrilen mit GRIGNARD- Verbindungen; Einfluß von Verzweigungsgrad und Kettenlänge auf den Reaktionsverlauf	5
1. Dimerisierende Kondensation von α -Piperidinoacetonitril und anderen α -Aminoacetonitrilen durch die isomeren Butylmagnesiumhalogenide	12
a) Strukturaufklärung	13
b) Mechanismus der dimerisierenden Kondensations- Reaktion bei der Umsetzung von α -Piperidino- acetonitril mit GRIGNARD-Reagenzien, insbesondere mit t-Butylmagnesiumchlorid	16
2. Addukt-Bildung von α -Piperidinoacetonitril mit isomeren Butylmagnesiumhalogeniden	20
3. Austausch-Reaktionen von α -Monoalkyl- und α, α -Dialkyl- α -piperidinoacetonitrilen mit isomeren Butylmagnesiumchloriden	26
a) Austausch der $C\equiv N$ -Gruppe gegen die organische Komponente der GRIGNARD-Verbindung (GRIGNARD- Austausch; Transaminoalkylierung)	26
b) Austausch der $C\equiv N$ -Gruppe gegen Wasserstoff (Wasserstoff-Austausch) und gegen den $C\equiv N$ -freien Rest des Piperidinonitrils (dimerisierender Austausch)	27
II. Reaktion von α -Aminonitrilen mit metallischem Natrium	30
1. Mechanismen der Bildung von dimeren Austauschprodukten und Wasserstoff-Austauschprodukten bei der Umsetzung von α -Aminonitrilen und metallischem Natrium	34
a) Sterische Einflüsse auf die Bildung von dimeren Aus- tauschprodukten	37
b) Beeinflussung der Bildung von dimeren Austauschpro- dukten durch Mesomeriestabilisierung	37
c) Einfluß der Oberflächenbeschaffenheit des Natrium- metalls auf die Bildung von dimeren Austauschprodukten	38
2. Eigenschaften und chemisches Verhalten der dimeren Austauschprodukte (tertiäre Äthylendiamine)	41
a) Aromatisch substituierte dimere Austauschprodukte	41
b) Alkylsubstituierte dimere Austauschprodukte	47

	Seite
C. Experimenteller Teil	49
I. Herstellung der α -Aminonitrile	49
II. Herstellung der GRIGNARD-Reagenzien	51
III. Umsetzungen von α -Aminoacetonitrilen mit t-Butyl- magnesiumchlorid (dimerisierende Kondensation)	51
IV. Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit Na-t-Butylat	53
V. Untersuchungen der gasförmigen Nebenprodukte bei den Umsetzungen von α -Piperidinoacetonitrilen mit t-Butyl- magnesiumchlorid	54
1. Gewinnung der gasförmigen Nebenprodukte	54
2. Gaschromatographische Trennung und Identifizierung der gasförmigen Nebenprodukte	55
VI. Umsetzungen von α -Piperidinoacetonitrilen mit den isomeren Butylmagnesiumchloriden	58
a) Adduktbildung	58
b) GRIGNARD-Austauschverbindungen	59
c) Wasserstoff-Austauschverbindungen	61
d) Dimere Austauschverbindung	62
VII. Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit n-Butyl- magnesiumchlorid	62
VIII. Umsetzungen von α -Aminonitrilen mit metallischem Natrium in Toluol	64
a) Umsetzungen von α -Piperidinoacetonitrilen mit metallischem Natrium	64
b) Umsetzungen von α -Aryl- α -diäthylaminoacetonitrilen mit metallischem Natrium	66
c) Nachweis und Bestimmung von Piperidin aus der Um- setzung von α -Piperidinovaleronitril mit metallischem Natrium in Toluol	67
IX. Umsetzung von α -Piperidinovaleronitril mit metallischem Natrium in flüssigem Ammoniak	69
D. Zusammenfassung	70
E. Literaturverzeichnis	72

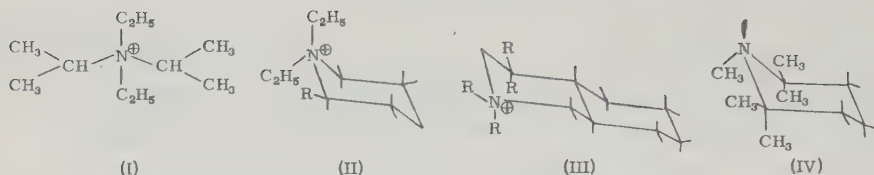
A. EINFÜHRUNG

Zahlreichen quarternären Aminen ist eine lähmende Wirkung auf die vegetativen Ganglien eigen, die durch Unterbrechung (Blockierung) der Nervenreizleitung in den Synapsen der Ganglien zustandekommt. Deshalb bezeichnet man solche Wirkstoffe auch als Ganglienblocker oder Ganglioplegica.

Die ganglienblockierende Wirkung wurde im Jahre 1880 erstmals von E.JORDAN (7) am Tetraäthylammoniumbromid (TEA) beobachtet. Etwa 40 Jahre später erkannten J.H.BURN und H.H.DALE (2) die pharmakologische Wirkungsweise, und vor etwa 10 Jahren wurden die biochemischen Zusammenhänge der Wirkungsmechanismen, vor allem durch Untersuchungen von G.H.ACHESON und G.K.MOE (1) aufgeklärt. Nach ihren Befunden wird die Erregungsleitung in den Synapsen unterbunden, indem die Ganglienblocker die durch Freisetzung von Acetylcholin ausgelöste, umpulsübertragende Depolarisierung der Ganglienzellen hemmen. Diese Hemmung wird durch Beseitigung des freigesetzten Acetylcholins oder meist durch Behinderung der Bindung des Acetylcholins an die Rezeptoren der Ganglienzellen bewirkt. Die meisten Ganglienblocker wirken daher als competitive Antagonisten des Acetylcholins. Bekannte Stoffe dieser Art sind neben dem Tetraäthylammoniumbromid weitere homologe quarternäre Ammoniumbasen, z.B. Hexamethonium, Pentolinium, Azamethonium.

Voraussetzung für das Zustandekommen einer ganglienblockierenden Wirkung ist offenbar das Vorhandensein eines positiv geladenen quarternären Stickstoffatoms in der Wirkstoffmolekel, das imstande ist, die für die Wirkung des Acetylcholins maßgebenden negativen Zentren des Rezeptors zu besetzen - zu blockieren. Die Wirksamkeit des Ganglienblockers wird umso größer sein, je fester seine Molekeln an den Rezeptor gebunden sind. Für die Festigkeit dieser Bindung ist aber neben dem positiv geladenen Zentrum anscheinend auch noch der sterische Bau des Ganglienblockers von Bedeutung. Insbesondere scheint ein sperriger Bau der Molekeln die Wirksamkeit zu fördern, da ihre Bindung an den Rezeptor offenbar durch Nebenvalenzkräfte (VAN-DER-WALsche Kräfte) von Seitengruppen verstärkt wird (Abb. 1a, S. 3).

So ist das sperrig gebaute Diäthyl-diisopropylammoniumchlorid (I), nach Untersuchungen von M.M.WINBURY, D.L.COOK und W.E.HAMBOURGER (17), etwa 12mal wirksamer als das Tetraäthylammoniumbromid. Sehr aktiv sind auch substituierte cyclische Ammoniumverbindungen, in denen das Stickstoffatom zusätzlich durch Alkylreste abgeschirmt ist, wie in den Piperidin- (II) und hydrierten Isochinolinderivaten (III).



Hohes Interesse haben auf Grund der Ergebnisse von A.SPINKS et.al. (11) und G.E. LEE et.al. (9) in neuerer Zeit auch Ganglienblocker nichtquarternären Charakters gewonnen. Sie werden weniger schnell resorbiert und sind dadurch zwar schwächer wirksam, besitzen aber gleichzeitig eine erheblich verlängerte Wirkungsdauer. Als typischer Vertreter aus der ganglienblockierend wirkenden Gruppe tertiärer Aminverbindungen ist das 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (IV) anzusehen, das unter der Bezeichnung Pempidin® seit einigen Jahren therapeutische Anwendung findet. Es vermag, ebenso wie das N-Äthyl-Analoge, sympathische und parasympathische Ganglien langdauernd zu lähmen.

In diesen neueren, cyclisch gebauten Ganglienblockern ist die Frage nach einer Wirkungsverstärkung durch Einführung von sperrigen Resten offenbar noch nicht geprüft. Doch deutet die hohe ganglioplegische Wirksamkeit des Pempidins®, das in 2- und 6-Stellung des Piperidinringes durch Methylgruppen substituiert ist, darauf hin, daß der Gedanke eines solchen Effektes nicht abwegig ist und sehr wohl als Grundlage einer Arbeitshypothese für die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung solcher Stoffe herangezogen werden kann. Von diesem Gesichtspunkt erscheint es reizvoll zu untersuchen, ob und wie weit sperrige Substituenten am Stickstoff eine Wirkungsverstärkung hervorzurufen vermögen und ob bestimmte räumliche Anordnungen der Substituenten zu einem Wirkungsoptimum führen - also zu prüfen, welche Stoffe zu den Rezeptoren der Ganglien, ähnlich wie der Schlüssel zum Schloß, besonders gut passen.

Da die ganglioplegische Wirkung offenbar eine feste Bindung zwischen Rezeptor und kationisch gebundenem Stickstoff der Wirksubstanz voraussetzt, darf man weiterhin erwarten, daß eine Wirkungsverstärkung eintritt, wenn mehrere derartige basische Zentren mit stark verzweigten Resten im Wirkstoffmolekül vorhanden sind. Befinden sich diese basischen Zentren in geeigneter räumlicher Entfernung voneinander, so ist es sehr wohl denkbar, daß die Bindung der Wirkstoffmolekel an den Rezeptor noch fester wird und daß sie somit eine besonders stark hemmende Wirkung auf die Depolarisierung der Ganglienzellen auszuüben vermag - also stärker ganglienblockierend wirkt (Abb. 1b, S. 3).

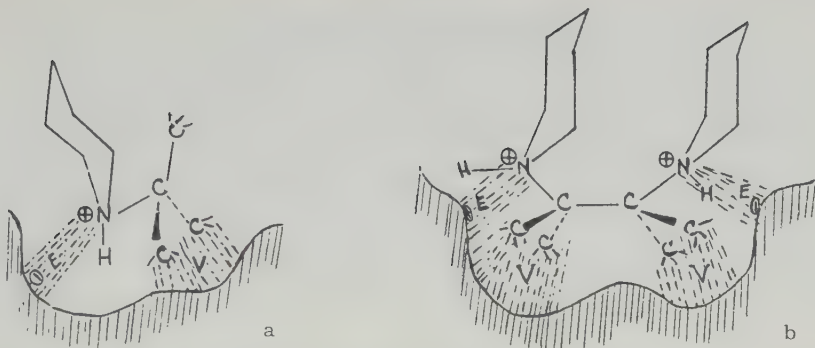


Abbildung 1 Anlagerung von Ganglienblocker-Molekülen an den Rezeptor
(Hypothese einer Wirkstoff-Rezeptor-Bindung)

V = VAN DER WAALSsche Bindungskräfte;
E = Elektrostatische Bindungen

Da stark verzweigte Verbindungstypen von tertiären Aminen, insbesondere auch vom Piperidin, noch nicht bekannt sind und nach bisherigen Erfahrungen durch Alkylierung am Stickstoff mittels einer der gebräuchlichen Alkylierungsmethoden (z.B. mittels Alkylhalogenid, Dialkylsulfat, Trialkylphosphat o.ä.) nicht oder nur in wenig befriedigenden Ausbeuten zugänglich sein werden (8a), wurde die vorliegende Arbeit vornehmlich auf das Ziel ausgerichtet, günstigere Wege zur Herstellung von Mono- und Dipiperidinverbindungen mit stark verzweigten Substituenten am Stickstoff aufzufinden. Insbesondere wurde vorgesehen, die Eignung der Umsetzung von α -Piperidino- und anderen α -Aminonitrilen mit GRIGNARD-Verbindungen und mit metallischem Natrium für die Gewinnung solcher stark verzweigten Amine zu prüfen sowie die Reaktionsbedingungen und die Reaktionsabläufe eingehend zu untersuchen.

B. EIGENE BEFUNDE

Untersuchungen im Arbeitskreis von H. THIES und H. SCHÖNENBERGER über Umsetzungen von GRIGNARD-Verbindungen mit SCHIFF'schen Basen vom Typ der Benzylidenalkylamine (12, 13, 14, 15) und neuerdings auch mit α -Aryl- α -aminonitrilen (3) haben Wege zu einer einfachen Gewinnung von Mono- und Diaminen mit verschiedenartigen Substituenten unterschiedlichen Verzweigungsgrades aufgezeigt. Während SCHIFF'sche Basen mit GRIGNARD-Verbindungen nur sekundäre Amine liefern, setzen α -Aminonitrile sich dagegen zu tertiären Aminen um und stellen bei Einführung geeigneter Substituenten die Gewinnung stark verzweigter Amine in Aussicht, die für Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und ganglioplegischer Wirkung besonders geeignet erscheinen. Insbesondere wenn α -Piperidinonitrile als Ausgangsverbindungen Verwendung finden, eröffnen sich Möglichkeiten zur Gewinnung von Piperidinderivaten die den nichtquarternären Ganglienblockern vom Typ des Pempidins® (IV) nahestehen, sich von ihm aber durch eine starke Verzweigung des außerhalb des Ringes stehenden Substituenten am Stickstoff unterscheiden.

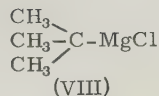
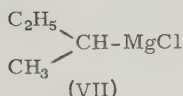
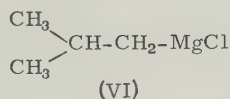
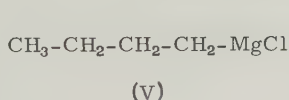
Da α -Aminonitrile sich gegenüber GRIGNARD-Verbindungen sehr verschiedenartig verhalten können und Umsetzungen mit verzweigten Alkylmagnesiumhalogeniden bisher nicht bekannt geworden sind, wurde als erste Aufgabe der vorliegenden Arbeit vorgesehen, das Verhalten von α -Aminonitrilen gegenüber unterschiedlich verzweigten Alkylmagnesiumhalogeniden, insbesondere gegenüber den isomeren Butylmagnesiumchloriden eingehender zu untersuchen.

Weitere Untersuchungen erstreckten sich darauf, α -Aminonitrile auch für die Gewinnung von verzweigten Diaminen nutzbar zu machen. Insbesondere wurde untersucht, ob und wie weit Umsetzungen von α -Aminonitrilen mit metallischem Natrium in Toluol, die bisher noch nicht durchgeführt sind, zu einer Eliminierung der $C\equiv N$ -Gruppe und weiter zu einer Dimerisierung des $C\equiv N$ -freien Restes unter Bildung von verzweigten Äthylendiaminderivaten führt.

I. Umsetzung von α -Aminonitrilen mit GRIGNARD-Verbindungen

Einfluß von Verzweigungsgrad und Kettenlänge auf den Reaktionsverlauf

Die Untersuchungen über den Einfluß des räumlichen Baues (Verzweigungsgrad, Kettenlänge) auf die Reaktionsweise von α -Piperidinonitrilen mit GRIGNARD-Verbindungen erfolgten durch Umsetzung der 4 isomeren Butylmagnesiumchloride (V-VIII) mit α -Piperidinoacetonitril (IX), -propionitril (X), -valeronitril (XI), -isobutyronitril (XII) und α -Piperidinomethyläthylacetonitril (XIII) in Äther.



	R	R'
(IX)	H	H
(X)	H	CH ₃
(XI)	H	C ₃ H ₇
(XII)	CH ₃	CH ₃
(XIII)	CH ₃	C ₂ H ₅

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 1, 2 und 3 (S. 7-10) wiedergegeben. Kennzeichnend ist, daß die Umsetzungen zwischen den Butylmagnesiumchloriden und α -Aminonitrilen in sehr verschiedenartiger Weise verlaufen können. Zur Zeit sind 5 Reaktionsarten bekannt:

Adduktbildung

Dimerisierende Kondensation

GRIGNARD-Austausch (Transaminoalkylierung)

Wasserstoff-Austausch

Dimerisierender Austausch.

Sie sind in Tabelle 1 (S. 7) näher erläutert. Das Auftreten dieser Reaktionsverläufe zwischen den α -Aminonitrilen und den 4 isomeren Butylmagnesiumchloriden steht, wie Tabelle 2 (S. 8) zeigt, in engem Zusammenhang mit der Struktur der beteiligten Reaktionspartner. Neben der sich klar abzeichnenden Bedeutung des Verzweigungsgrades der GRIGNARD-Verbindung macht sich für die Reaktionsergebnisse besonders kraß ein Unterschied zwischen dem Reaktionsverhalten des α -Piperidinoacetonitrils mit zwei beweglichen H-Atomen am α -C-Atom und dem Verhalten der homologen Piperidinonitrile bemerkbar, die nur ein oder kein bewegliches Wasserstoffatom aufweisen.

Beim einfachen α -Piperidinoacetonitril kommt es ausschließlich zur dimerisierenden Kondensation und zur Addukt-Bildung, also zur Bildung von Ketonen als Endprodukten. Zunehmende Verzweigung des organischen GRIGNARD-Restes führt zu einer Bevorzugung der dimerisierenden Kondensation, während die Adduktbildung abnimmt und bei den stärker verzweigten GRIGNARD-Verbindungen immer weniger in Erscheinung tritt. Ob für diese Verschiebung ausschließlich räumliche Gründe (sperrige Molekelreste; sterische Hinderung) verantwortlich sind oder ob auch die unterschiedliche Elektronenverteilung in den verschiedenartig verzweigten Resten eine Mitverantwortung dafür trägt, ist noch nicht zu übersehen.

Bei den homologen Piperidinonitrilen, die nur ein oder kein bewegliches Wasserstoffatom am α -C-Atom tragen, herrscht dagegen die Austauschreaktion unter Ersatz der $C\equiv N$ -Gruppe durch den organischen GRIGNARD-Rest vor, sofern dieser, wie bei der n- oder iso-Butylverbindung, am α -C-Atom unverzweigt ist (GRIGNARD-Austausch; Transaminoalkylierung). Mit den verzweigten GRIGNARD-Reagenzien, insbesondere mit dem t-Butylmagnesiumchlorid, tritt dagegen der Wasserstoffaustausch in den Vordergrund und beherrscht bei den Nitrilen ohne beweglichen Wasserstoff vorzugsweise das Feld. Bemerkenswert ist, daß der dimerisierende Austausch nur in der Versuchsreihe mit Piperidinopropionitril als Nitrilkomponente auftritt. Innerhalb dieser Reihe macht sich mit zunehmender Verzweigung der GRIGNARD-Komponente die Tendenz einer Zunahme des dimerisierenden Austausches und des H-Austausches bemerkbar, während der Austausch des GRIGNARD-Restes gleichzeitig abnimmt.

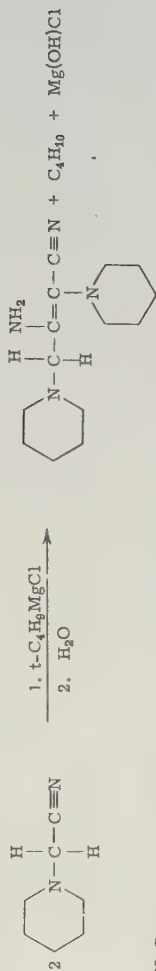
Auffallend ist die relative Reaktionsträgheit bei den Umsetzungen des sec-Butylmagnesiumchlorids. Mit einfach alkylierten Piperidinonitrilen findet

Tabelle 1 Reaktionsmöglichkeiten zwischen α -Piperidinonitrilen und den isomeren Butylmagnesiumchloriden

I. Adduktbildung:



II. Dimerisierende Kondensation:

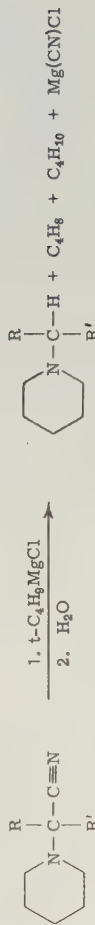


III. Austausch der $\text{C} \equiv \text{N}$ -Gruppe

a) gegen die organische GRIGNARD-Komponente (GRIGNARD-Austausch; Transaminoalkylierung):



b) gegen Wasserstoff (Wasserstoff-Austausch; H-Austausch)



c) gegen den $\text{C} \equiv \text{N}$ -freien Rest des Piperidinonitrils (dimerisierender Austausch):

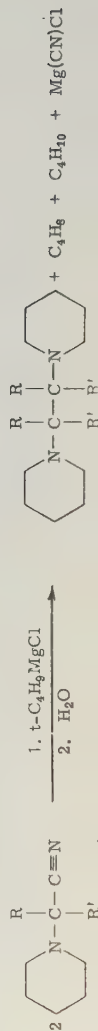
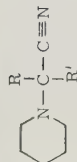


Tabelle 2 Reaktionsweisen der verschiedenen α -Piperidinonitrile bei der Umsetzung mit isomeren Butylmagnesiumchloriden

Versuchsansatz: vgl. S. 58

Ausgangsmaterial: α -Piperidinonitrile



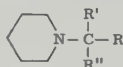
Nr.	Substituenten im Piperidinonitril		Butylmagnesiumchloride				tertiär-
	R	R'	normal	iso-	secundär-		
(IX)	H	H	Addukt dimer. Kond. 64% 26%	Addukt dimer. Kond. 39% 48%	Addukt dimer. Kond. 18% 66%	- dimer. Kond. 90%	
(X)	H	CH ₃	dimer. Aust. 4% GRIGNARD-Aust. 79%	dimer. Aust. 11% GRIGNARD-Aust. 76%	dimer. Aust. 23% H-Austausch 10% Rückgewinnung 44%	dimer. Aust. 32% GRIGNARD-Aust. 9% H-Austausch 31%	
(XI)	H	C ₃ H ₇	GRIGNARD-Aust. 75%	GRIGNARD-Aust. 73%	Rückgewinnung 63%	GRIGNARD-Aust. 7% H-Austausch 69%	
(XII)	CH ₃	CH ₃	GRIGNARD-Aust. 70%	GRIGNARD-Aust. 71%	Rückgewinnung 83%	H-Austausch 69%	
(XIII)	CH ₃	C ₂ H ₅	GRIGNARD-Aust. 95%	GRIGNARD-Aust. 93%	Rückgewinnung 76%	H-Austausch 92%	

dimer. Kond. = dimerisierende Kondensation, dimer. Aust. = dimerisierender Austausch,
GRIGNARD-Aust. = GRIGNARD-Austausch, H-Austausch = Wasserstoff-Austausch,
Rückgewinnung = zurückgewonnenes, nicht umgesetztes Nitril

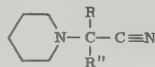
Tabelle 3 Umsetzungsprodukte aus 0.2 Mol α -Piperidinonitrilen mit 0.4 Mol isomeren Butylmagnesiumchloriden (vgl. auch Tab. 2; S. 8)

Versuchsansatz: vgl. S. 58

Umsetzungsprodukte (Endprodukte);



Ausgangsmaterialien: α -Piperidinonitrile (Nitrile)



GRIGNARD-Reagenzien (GRIGN.-Reag.)

$R'''-Mg-Cl$

Umsetzungsprodukte				Ausgangsmaterialien			Reaktionsart
Nr.	Zusammensetzung Formel (M.-Gew.); Siedepunkt	Substituent im Endprodukt R	Ausbeute % d.Th.	Substituenten im Nitril und im Endprodukt R' R''		Organische Komponente im GRIGN.-Reag. R'''	
1	1-Piperidinoxan-2-on $C_{11}H_{21}NO$ (183.2) Sdp. ₁₅ = 120°	$n-C_4H_9-C(=O)-$	64	H	H	$n-C_4H_9-$	Addukt- bildung
2	1-Piperidino-4-methylpentan-2-on $C_{11}H_{21}NO$ (183.2) Sdp. ₁₅ = 110-113°	$CH_3-CH(CH_3)-CH_2-C(=O)-$	39	H	H	$iso-C_4H_9-$	Addukt- bildung
3	1-Piperidino-3-methylpentan-2-on $C_{11}H_{21}NO$ (183.2) Sdp. ₁₅ = 116-118°	$CH_3-CH(C_2H_5)-C(=O)-$	18	H	H	$sec-C_4H_9-$	Addukt- bildung
4	2-Piperidinoxan $C_{11}H_{21}N$ (169.3) Sdp. ₁₃ = 92-93°	$n-C_4H_9-$	79	H	CH_3	$n-C_4H_9-$	GRIGNARD- Austausch
5	2-Piperidino-4-methylpentan $C_{11}H_{21}N$ (169.3) Sdp. ₁₃ = 88°	$CH_3-CH(CH_3)-CH_2-$	76	H	CH_3	$iso-C_4H_9-$	GRIGNARD- Austausch
6	2-Piperidino-3,3-dimethylbutan $C_{11}H_{23}N$ (169.3) Sdp. ₁₃ = 82°	$CH_3-C(CH_3)_2-$	9	H	CH_3	$t-C_4H_9-$	GRIGNARD- Austausch
7	2,3-Dipiperidinobutan $C_{14}H_{29}N_2$ (224.3) Sdp. ₁₅ = 148°		a) 32 b) 23 c) 11 d) 4	H	CH_3	a) $t-C_4H_9-$ b) $sec-C_4H_9-$ c) $iso-C_4H_9-$ d) $n-C_4H_9-$	GRIGNARD- Austausch

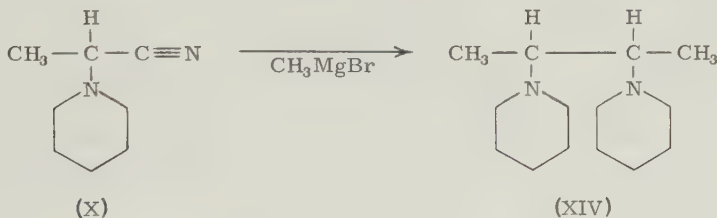
Tabelle 3 Fortsetzung

Nr.	Umsetzungsprodukte Zusammensetzung Formel (M.-Gew.); Siedepunkt	Substituent im Endprodukt R	Aus- beute % d.Th.	Ausgangsmaterialien			Reaktions- art
				Substituenten im Nitril und im Endprodukt		Organische Komponente im GRIGN.-Reag. R ^{II}	
8	1-Piperidinoäthan C ₇ H ₁₅ N (113,2) Sdp. ₂₀ = 40°	H	a) 31 b) 10	H	CH ₃	a) t-C ₄ H ₉ - b) sec-C ₄ H ₉ -	Wasserstoff- Austausch
9	4-Piperidinoctan C ₁₁ H ₂₁ N (197,3) Sdp. ₁₃ = 105°	n-C ₄ H ₉ -	75	H	C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉ -	GRIGNARD- Austausch
10	4-Piperidino-6- methylheptan C ₁₃ H ₂₇ N (197,3) Sdp. ₁₃ = 104°	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	73	H	C ₃ H ₇	iso-C ₄ H ₉ -	GRIGNARD- Austausch
11	4-Piperidino-5,5- dimethylhexan C ₁₃ H ₂₇ N (197,3) Sdp. ₁₃ = 100°	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	7	H	C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉ -	GRIGNARD- Austausch
12	1-Piperidinobutan C ₉ H ₁₉ N (141,2) Sdp. ₁₃ = 62°	H	69	H	C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉ -	Wasserstoff- Austausch
13	2-Piperidino-2- methylhexan C ₁₂ H ₂₅ N (183,3) Sdp. ₁₃ = 94°	n-C ₄ H ₉ -	70	CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉ -	GRIGNARD- Austausch
14	2-Piperidino-3,4- dimethylpentan C ₁₂ H ₂₅ N (183,3) Sdp. ₁₃ = 94°	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	71	CH ₃	CH ₃	iso-C ₄ H ₉ -	GRIGNARD- Austausch
15	2-Piperidinopropan C ₈ H ₁₇ N (127,2) Sdp. ₁₃ = 42°	H	69	CH ₃	CH ₃	t-C ₄ H ₉ -	Wasserstoff- Austausch
16	3-Piperidino-3- methylheptan C ₁₃ H ₂₇ N (197,3) Sdp. ₁₃ = 110-112°	n-C ₄ H ₉ -	95	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉ -	GRIGNARD- Austausch
17	3-Piperidino-3,5- dimethylhexan C ₁₃ H ₂₇ N (197,3) Sdp. ₁₃ = 110-111°	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	37	CH ₃	C ₂ H ₅	iso-C ₄ H ₉ -	GRIGNARD- Austausch
18	2-Piperidinobutan C ₉ H ₁₉ N (141,2) Sdp. ₁₃ = 54°	H	92	CH ₃	C ₂ H ₅	t-C ₄ H ₉ -	Wasserstoff- Austausch

nur eine sehr mäßige, mit doppelt alkylierten praktisch überhaupt keine Umsetzung zu den Endprodukten statt. Intermediär entstehende Zwischenprodukte von schmieriger Beschaffenheit liefern offenbar bei der anschließenden Hydrolyse das Ausgangsmaterial wieder zurück.

Von den aufgeführten Reaktionsarten ist die dimerisierende Kondensation bisher noch nicht bekannt gewesen. Sie wurde im Verlauf der Untersuchungen der vorliegenden Arbeit bei der Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit t-Butylmagnesiumchlorid aufgefunden. Ihr Reaktionsmechanismus und die Konstitutionsaufklärung der entstehenden Reaktionsprodukte wird im Abschnitt 1 (Seite 12) ausführlich erläutert werden. Die übrigen Reaktionsweisen sind schon bekannt.

Die ersten Befunde wurden vor etwa 40 Jahren von A. BRUYLANTS (4) gemacht. Er fand bei Umsetzungen von kurzkettigen α -Aminofettsäurenitrilen mit unverzweigten aliphatischen GRIGNARD-Verbindungen, die Adduktbildung an der $C\equiv N$ -Gruppe (Reaktion I in Tabelle 1, Seite 7) und den GRIGNARD-Austausch, d.h. den Austausch der $C\equiv N$ -Gruppe des Aminonitrils gegen den organischen Rest der GRIGNARD-Verbindung (Reaktion IIIa in Tabelle 1). In einem Fall (Umsetzung von α -Piperidinopropionitril mit Methylmagnesiumbromid) erhielt er darüber hinaus 2,3-Dipiperidinobutan (XIV), ein Dimerprodukt aus zwei $C\equiv N$ -freien Resten des α -Piperidinopropionitrils als Ergebnis des dimerisierenden Austausches (Reaktion IIIc in Tabelle 1).



Th. THOMPSON und Th. STEVENS (16) konnten später durch vergleichende Untersuchungen aufzeigen, daß die Adduktbildung und die Austausch-Reaktion mit dem GRIGNARD-Rest als häufigste Umsetzungsarten gewisse Regelmäßigkeiten aufweisen, die mit der Konstitution der Ausgangsstoffe in Zusammenhang stehen. Ihre Beobachtungen, die sie bei Reaktionen von aliphatisch und aromatisch substituierten α -Aminonitrilen mit Phenyl- und Benzylmagnesiumhalogeniden sowie mit kurzkettigen Alkyl- (CH_3 -, C_2H_5 -, $n\text{-C}_3\text{H}_7$ -)-magnesiumhalogeniden machten, haben sie in die folgenden vier Regeln zusammengefaßt:

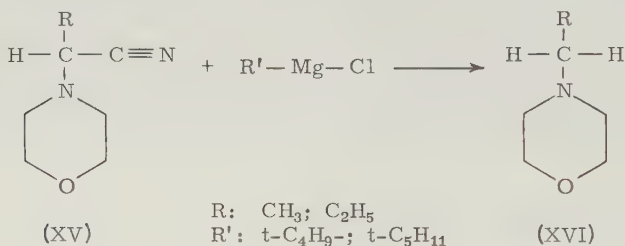
1) Unsubstituierte α -Aminonitrile ($\text{R} = \text{R}' = \text{H}$) ergeben mit aromatischen und kurzkettigen aliphatischen GRIGNARD-Verbindungen durch Adduktbildung ausschließlich oder vorwiegend α -Aminoketone, während die Bildung von GRIGNARD-Austauschprodukten ganz ausbleibt oder weniger als 1/10 der Ausbeute am Addukt ausmacht.

2) α -Monoalkyl- α -Aminonitrile ($R = \text{Alkyl}$; $R' = H$) bilden mit den von ihnen verwendeten Alkylmagnesiumhalogeniden gleichfalls vorwiegend α -Aminoketone, während Phenyl- und Benzylmagnesiumhalogenid überwiegend dem GRIGNARD-Austausch unterliegen.

3) Bei α -Aryl- α -Aminonitrilen ($R = \text{Aryl}$; $R' = H$) tritt unabhängig von der Art der GRIGNARD-Verbindung ausschließlich der GRIGNARD-Austausch in Erscheinung.

4) Bei α -Piperidinoanitrilen ist die Bildungstendenz von Ketonen im Vergleich zu den α -Diäthylaminonitrilen stets deutlich herabgesetzt.

Der Wasserstoff-Austausch, die Reaktionsweise IIIb (vgl. Tabelle 1, S. 7), wurde kürzlich von H.R.HENZE, G.L.SUTHERLAND und G.B.ROBERTS (6) bei der Umsetzung von α -Morpholinopropio- und α -Morpholinobutronitril (XV) mit *t*-Butyl- und *t*-Amylmagnesiumhalogeniden aufgefunden. Sie erhielten dabei reichliche Ausbeuten an *N*-Äthyl- und *N*-Propylmorpholin (XVI) als Reaktionsprodukte, die sich durch Austausch der Nitril-Gruppe der Aminonitrile gegen Wasserstoff bilden.



1. Dimerisierende Kondensation von α -Piperidinoacetonitril und anderen α -Aminoacetonitrilen durch die isomeren Butylmagnesiumhalogenide

α -Piperidinoacetonitril besitzt eine aktive Methylengruppe mit zwei beweglichen H-Atomen und weist bei Umsetzung mit GRIGNARD-Verbindungen je nach der Art der organischen Komponente des Reagenzes unterschiedliches Reaktionsverhalten auf. Mit *t*-Butylmagnesiumchlorid entsteht durch dimerisierende Kondensation ausschließlich 3-Amino-2,4-dipiperidinocrotonitril, während GRIGNARD-Verbindungen, die eine unverzweigte oder weniger verzweigte organische Komponente enthalten (*n*-, *iso*- und *sec*-Butylmagnesiumchlorid), mit abnehmendem Verzweigungsgrad in steigendem Maße zur Bildung von GRIGNARD-Addukten führen.

Das bei der dimerisierenden Kondensation aus α -Piperidinoacetonitril gebildete 3-Amino-2,4-dipiperidinocrotonitril läßt sich durch Hochvakuumdestillation in reiner Form gewinnen und fällt dabei als schwach gelbliches Öl

(Sdp. = 167°C/0.3 Torr) an, erstarrt aber bei längerem Stehen kristallin. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol bildet es farblose rhombische Blättchen (Fp = 86-87°C). Je nach der Art des verwendeten GRIGNARD-Reagenzes beträgt die Ausbeute zwischen 26-90%.

a) Strukturaufklärung

Die neue Verbindung besitzt die gleiche Bruttozusammensetzung $C_7H_{12}N_2$ wie das Ausgangsmaterial α -Piperidinoacetonitril, unterscheidet sich von ihm aber eindeutig durch den Schmelzpunkt und den Siedepunkt (α -Piperidinoacetonitril : Sdp. 90-92°C/12.5 Torr; Fp < 10°C).

Ihr Molekelgewicht (MG = 245 nach Rast) ergab sich als etwa doppelt so groß wie das des α -Piperidinoacetonitrils ($C_7H_{12}N_2$: MG = 124.1) und weist auf eine Molekelverdoppelung des Ausgangsmaterials hin.

Das IR-Spektrum (Abb. 2) zeigt bei 2186 cm^{-1} eine sehr scharfe $C\equiv N$ -Bande, die gegenüber der analogen Bande im Spektrum von nicht dimerisierten

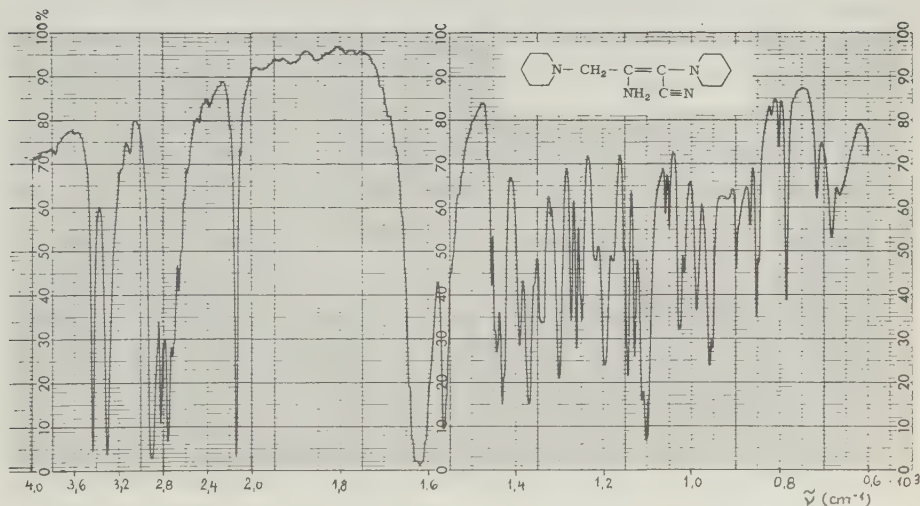


Abb. 2 IR-Spektrum von 3-Amino-2,4-dipiperidinocrotononitril (in KBr)

α -Aminonitrilen ($\tilde{\nu} = 2235 \text{ cm}^{-1}$) um etwa 50 cm^{-1} nach kleineren Wellenzahlen hin verschoben ist. Diese Verschiebung läßt darauf schließen, daß die Nitrilgruppe in dem Dimerprodukt mit einer C=C-Bindung in Konjugation steht.

Nach R.E.KITSON und N.E.GRIFFITH (8) ergeben nichtkonjugierte einfache Nitrile eine $\text{C}\equiv\text{N}$ -Schwingungsbande bei 2250 cm^{-1} , während Aminonitrile bei 2235 cm^{-1} absorbieren, also um 15 cm^{-1} zum kurzwelligen Teil des Spektrums hin verschoben. Dieser Unterschied ist zweifellos auf die am α -C-Atom substituierte Aminogruppe der α -Aminonitrile zurückzuführen. Noch größer ist der Unterschied in den IR-Spektren NH_2 -haltiger und normaler konjugierter Nitrile. Während die Bande beim 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotononitril bei 2186 cm^{-1} auftritt, haben R.E.KITSON und Mitarbeiter für normale konjugierte Nitrile ohne Aminogruppe eine $\text{C}\equiv\text{N}$ -Bande bei 2225 cm^{-1} beobachtet. Der erheblich größere Unterschied von 40 cm^{-1} bei diesen konjugierten Nitrilen ist offenbar auf die Häufung von Aminogruppen in der Nähe des konjugierten Bindungssystems in 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotononitril - je eine Stickstoffbindung am α -, β - und γ -C-Atom - zurückzuführen.

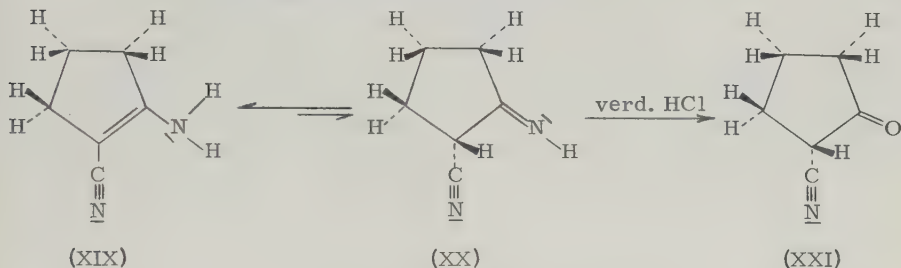
Die Anwesenheit der NH_2 -Gruppe wird durch zwei typische IR-Schwingungsbanden bei 3495 cm^{-1} und 3380 cm^{-1} aufgezeigt und ergibt sich weiterhin mittels der VAN SLYKE-Reaktion, bei der 1 Mol Substanz mit salpetriger Säure 1.04 Mol Stickstoff entwickelt. Eine weitere Bande des IR-Spektrums bei 1641 cm^{-1} , die einer C=C- oder C=N-Bande zugeordnet werden kann, läßt zwar die Frage offen, ob das 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotononitril ausschließlich in der Enamin-Form der Formel (XVIII) oder in einem Tautomerie-Gleichgewicht mit der zugehörigen Ketimin-Form (XVII) vorliegt.



Da das Produkt aber bei längerem Kochen mit heißer verdünnter Salzsäure nicht verändert wird, kann 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotononitril nur in der Enamin-Form (XVIII) vorliegen.

Auch durch einen Vergleich mit dem Verhalten des 2-Amino-1-cyanocyclopenten (XIX) gegen verdünnte Salzsäure wird diese Auffassung bestätigt. 2-Amino-1-cyanocyclopenten besitzt eine dem 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotononitril ähnliche Atom-Gruppierung - allerdings in einem Fünfring eingebaut - und weist

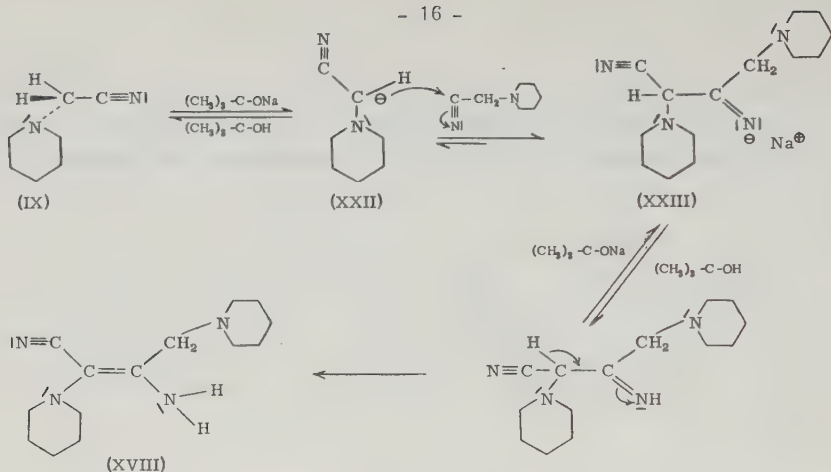
die gleiche Ketimin-Enamin-Tautomeriemöglichkeit auf. Nach C.F.HAMMER und R.A.HINES (5) liegt es gleichfalls überwiegend in der Enamin-Form vor. Doch bedingt hier offenbar eine durch die Ring-Spannung verursachte geringfügige Tautomerie mit der sehr säureempfindlichen Ketimin-Form (XX),



daß die Verbindung beim Behandeln mit verdünnter Salzsäure sich quantitativ in 1-Cyanocyclopentan-2-on (XXI) und NH_3 aufspalten läßt. 3-Amino-2,4-dipiperidinocrotononitril läßt dagegen auch bei längerer Säureeinwirkung keinerlei Veränderung erkennen und kann somit keine merkliche Menge an Ketimin-Form enthalten.

Da 3-Amino-2,4-dipiperidinocrotononitril bisher noch nicht bekannt war, wurde es zur weiteren Stützung der angegebenen Strukturformel (XVIII) auch noch auf anderem Wege synthetisch dargestellt.

Die Darstellung gelingt analog der Nitril-Cyclisierungsreaktion nach K.ZIEGLER et. al (18), wenn man auf α -Piperidinoacetonitril Natrium-t-buylat in Toluol einwirken läßt. Bringt man das Natrium-t-buylat in nur wenig Toluol gelöst zur Anwendung, so bildet sich das gleiche 3-Amino-2,4-dipiperidinocrotononitril wie bei der dimerisierenden Kondensation mittels verzweigter GRIGNARD-Reagenzien. Allerdings ist die Ausbeute erheblich geringer. Sie beträgt nur etwa 20% neben beträchtlichen Mengen harziger Produkte, die offenbar höhere Polymere des α -Aminoacetonitrils sind; die Hälfte des eingesetzten α -Aminonitrils wird unverändert zurückgewonnen. Bei der Aminonitril-Kondensation mittels Natrium-t-buylat bildet sich gemäß der Reaktionsfolge (IX-XXII-XXIII-XVIII) zunächst aus α -Piperidinoacetonitril in einer Gleichgewichtsreaktion durch Protonenaustausch 1-Butylalkohol und das Carbanion (XXII). Dieses dimerisiert mit einer weiteren Molekel α -Piperidinoacetonitril zum Zwischenprodukt (XXIII), das sich schließlich mit dem Butylalkohol unter Rückbildung von Buylat-Anion zu 3-Amino-2,4-dipiperidinocrotononitril umsetzt. Die Bildung der harzigen Polymerprodukte kommt offenbar dadurch zustande, daß das Primärprodukt noch weiterer Kondensation unterliegen kann.



Schema 1:

Bildung von 3-Amino-2,4-dipiperidinocrotononitril aus α -Piperidinoacetonitril mit Na-t-butylat

Um zu prüfen, ob die dimerisierende Kondensation nur beim α -Piperidinoacetonitril vonstatten geht und ob ihr eine allgemeinere Bedeutung zukommt, wurde eine Reihe von α -Aminoacetonitrilen mit andersartigen Substituenten in der Aminogruppe der gleichen Umsetzung mit t-Butylmagnesiumchlorid unterworfen.

Wie Tabelle 4 zeigt, setzen sich tertiäre Aminoverbindungen, wie α -Diäthylamino-, α -Morpholino- und α -Pyrolidinonitril mit t-Butylmagnesiumchlorid zu den entsprechenden Triaminocrotononitrilen um, während α -Methylaminoacetonitril mit sekundärer Aminogruppe mit dem GRIGNARD-Reagenz gleichfalls lebhaft reagiert, aber kein kristallines oder destillierbares Dimerprodukt, sondern nur ein harziges, offensichtlich höher polymeres Reaktionsprodukt liefert. (Tabelle 4, S. 17)

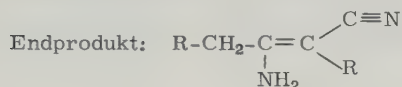
b) Mechanismus der dimerisierenden Kondensations-Reaktion bei der Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit GRIGNARD-Reagenzien, insbesondere mit t-Butylmagnesiumchlorid

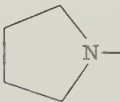
Die Umsetzung von α -Aminoacetonitrilen mit verzweigten GRIGNARD-Reagenzien zu dimeren Kondensationsprodukten, die am Beispiel der Reaktion zwischen α -Piperidinoacetonitril und t-Butylmagnesiumchlorid eingehend untersucht wurde, ist durch eine spontane stürmische Entwicklung von Isobutan (vgl. S. 19) und Bildung eines schwer löslichen Niederschlages beim Eintropfen der Aminonitrillösung in das GRIGNARD-Reagenz gekennzeichnet.

Tabelle 4 Umsetzungen verschiedener α -Aminoacetonitrile mit t-Butylmagnesiumchlorid in Äther

Versuchsansatz: vgl. S. 51

Ausgangsmaterial: α -Aminoacetonitrile $R-CH_2-C\equiv N$



Nr.	Substituent R im Ausgangsmaterial und Endprodukt	Dimere Kondensations- produkte	Mol.-Gewicht		Schmp. bzw. Sdp. °C
			Gef.	Ber.	
1		3-Amino-2,4-di- piperidinocrotono- nitril $C_{14}H_{24}N_4$	245	248.2	Fp 86-87°
2		3-Amino-2,4-di- pyrrolidinocrotono- nitril $C_{12}H_{20}N_4$	222	220.2	Fp 60-62°
3		3-Amino-2,4-di- morpholinocrotono- nitril $C_{12}H_{20}N_4O_2$	249	252.2	Fp 107-108°
4	$\begin{matrix} C_2H_5 \\ \diagup \\ N- \\ \diagdown \\ C_2H_5 \end{matrix}$	3-Amino-2,4-bis- diäthylaminocrotono- nitril $C_{12}H_{24}N_4$	220	224.3	100° (0.1 Torr)
5	$\begin{matrix} CH_3 \\ \diagup \\ N- \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$	Harzige Polymere	-	-	-

Wie Tabelle 5 zeigt, entspricht die entwickelte Isobutanmenge in allen Versuchen unabhängig von der Menge des verwendeten GRIGNARD-Reagenzes stöchiometrisch stets der Hälfte des umgesetzten Aminonitrils.

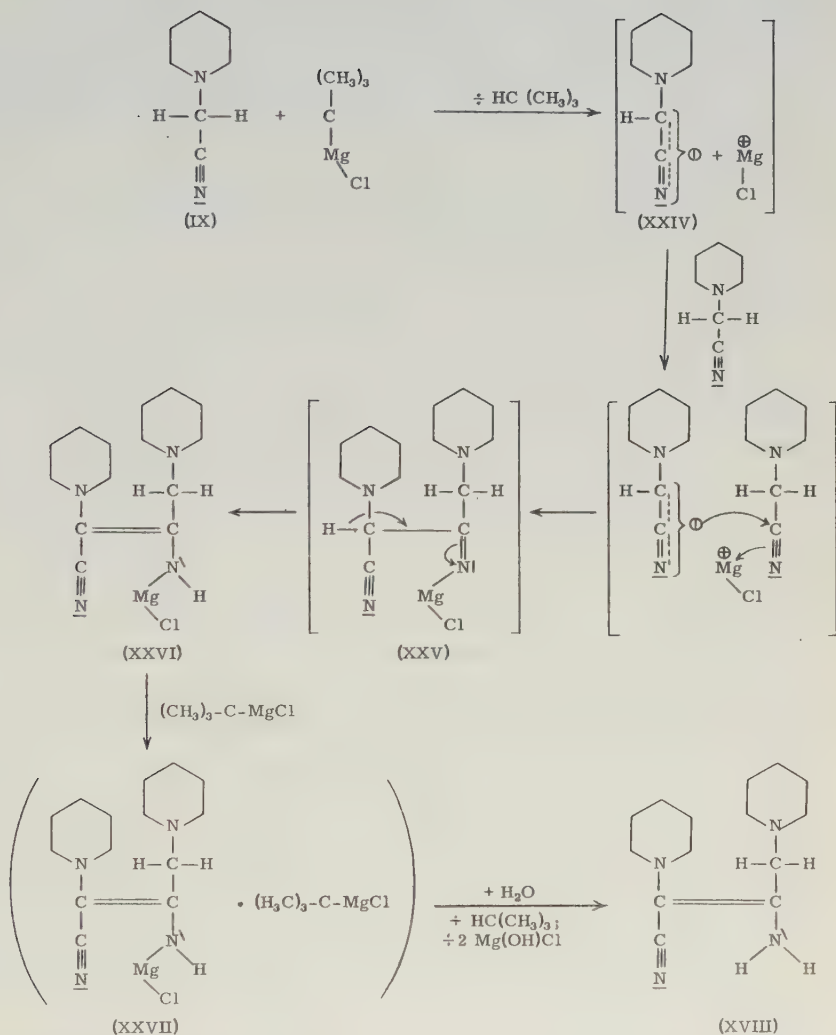
Tabelle 5 Reaktion von α -Piperidinoacetonitril mit t-Butylmagnesiumchlorid
bei unterschiedlichem Mengenverhältnis

t-Butylmagnesiumchlorid eingesetzt umgesetzt		α -Piperidinoacetonitril eingesetzt umgesetzt		iso-Butan (Gasent- wicklung)	Dimerprodukt Ausbeute	
Mol	Mol	Mol	Mol	Mol	Mol	% d.Th. ++)
0.2	0.1	0.1	0.1	0.054	0.045	90
0.1	0.1	0.1	0.1	0.049	0.046	92
0.05	0.05	0.1	0.05 +)	0.023	0.022	88

+) 0.05 Mol wurden unverändert zurückgewonnen
++) berechnet auf die umgesetzte Nitrilmenge

Es ergibt sich also, daß je 1 Mol 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotononitril aus 2 Mol α -Piperidinoacetonitril und 2 Mol t-Butylmagnesiumchlorid unter gleichzeitiger Entwicklung von 1 Mol Isobutan entsteht. Da auch ein größerer Überschuß an GRIGNARD-Reagenz die Menge des entstehenden Isobutans nicht vermehrt und da andererseits bei überschüssigem Aminonitril die entwickelte Isobutanmenge immer der Hälfte der eingesetzten Menge an GRIGNARD-Verbindung äquivalent ist, folgt, daß von je 2 Molekeln t-Butylmagnesiumchlorid nur eine Molekel mit dem α -Piperidinoacetonitril unter Bildung von Isobutan zur Reaktion gelangt, während die zweite Molekel offenbar durch Bildung eines schwer löslichen Komplexes der spaltenden Wirkung des Aminonitrils entzogen wird.

Diesem Verhalten wird Schema 2 (Seite 19) für die Erklärung des Reaktionsablaufs am besten gerecht. In einem ersten Reaktionsschritt setzt sich t-Butylmagnesiumchlorid mit dem α -Piperidinoacetonitril nach Art einer ZERE-WITINOW-Reaktion um, in dem sich der t-Butylrest des GRIGNARD-Reagenzes mit einem der beweglichen H-Atome des α -Piperidinonitrils zu Isobutan vereinigt, während das zurückbleibende Cyanopiperidinomethylcarbanion (XXIV) mit dem Magnesiumchlorid-Rest eine neue GRIGNARD-Verbindung bildet, die sich sofort mit einer zweiten Molekel α -Piperidinoacetonitril unter Adduktbildung an der $C\equiv N$ -Gruppe zum Zwischenprodukt (XXV) umsetzt.



Schema 2

Dimerisierung von α -Piperidinoacetonitril durch t -Butylmagnesiumchlorid

Nach Tautomerisierung zur Verbindung (XXVI)[†]) bildet sich mit einer weiteren Molekel t-Butylmagnesiumchlorid die Komplexverbindung (XXVII), die als schwer löslicher Niederschlag ausfällt und so das gebundene t-Butylmagnesiumchlorid der Reaktion mit weiterem α -Piperidinoacetonitril zu Isobutan entzieht. Die Komplexverbindung (XXVII) wird bei nachfolgender Hydrolyse in 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotononitril (XVIII), Isobutan und $Mg(OH)Cl$ gespalten.

2. Addukt-Bildung von α -Piperidinoacetonitril mit isomeren Butylmagnesiumhalogeniden

Während α -Piperidinoacetonitril mit t-Butylmagnesiumchlorid ausschließlich 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotononitril liefert, entsteht, wie Tabelle 2 (S. 8) zeigt, bei den weniger verzweigten Butylmagnesiumchloriden durch GRIGNARD-Adduktbildung auch noch das entsprechende Butyl- α -piperidinomethylketon. Die Ketonbildung herrscht um so mehr vor, je weniger die organische Komponente der GRIGNARD-Verbindung verzweigt ist. Da aber zwei verschiedene Reaktionsarten nebeneinander verlaufen, ist das Reaktionsgeschehen im einzelnen weniger gut zu überblicken als bei der Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit t-Butylmagnesiumchlorid, die allein der dimerisierenden Kondensation unterliegt. Ein eingehendes kinetisches Studium der komplexen Vorgänge, das ein schnell und genau arbeitendes analytisches Verfahren zur Bestimmung der einzelnen Reaktionskomponenten voraussetzt, war im Rahmen der vorliegenden Arbeit noch nicht möglich. Es muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Orientierende Versuche mit wechselnden Mengen α -Piperidinoacetonitril und n-Butylmagnesiumchlorid und unter verschiedenartiger Reagenzzugabe haben aber doch einen Einblick in die Reaktionsvorgänge der nebeneinander ablaufenden Adduktbildung und dimerisierenden Kondensation gewährt. Die Ergebnisse gestatten wegen ihres orientierenden Charakters zwar keine exakte Auswertung, doch vermögen sie für spätere kinetische Untersuchungen sicherlich nützliche Hinweise zu liefern und sollen deshalb ausführlicher besprochen werden.

[†]) Daß die Tautomerisierung von der Ketimin-Form zur Enamin-Form schon an dieser Stelle und nicht erst bei der späteren Hydrolyse vor sich geht, konnte durch das IR-Spektrum einer Aufschwemmung des schwer löslichen Komplexes (XXVII) in Paraffinöl bewiesen werden. Das Spektrum weist bei 2178 cm^{-1} eine starke und scharfe $C=N$ -Bande auf und weicht damit nur unbedeutend von dem Spektrum des 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotononitrils mit seiner $C\equiv N$ -Bande bei 2186 cm^{-1} ab, während für die Ketimin-Form wegen der fehlenden Konjugation eine $C\equiv N$ -Bande oberhalb 2220 cm^{-1} zu erwarten wäre.

Für die Reaktionsvorgänge ist kennzeichnend, daß die dimerisierende Kondensation in gleicher Weise, wie schon bei der Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit t-Butylmagnesiumchlorid beobachtet (vgl. Seite 16), rasch verläuft und in weitem Umfang von dem Mengenverhältnis der reagierenden Komponenten unabhängig ist, während die Adduktbildung langsamer vor sich geht und deutlich von der Menge des GRIGNARD-Reagenzes beeinflusst wird. Gibt man das n-Butylmagnesiumchlorid zum α -Piperidinoacetonitril oder setzt man umgekehrt 1 Mol des Nitrils zu höchstens 1 Mol GRIGNARD-Reagenz, so erhält man, wie Tabelle 6 zeigt, für das dimere Kondensationsprodukt stets annähernd

Tabelle 6 Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit n-Butylmagnesiumchlorid

Versuchsansatz: vgl. S. 62

Versuchsanordnung: α -Piperidinoacetonitril, verdünnt mit wasserfreiem Äther (0.1 Mol in 100 ml Äther) werden mit n-Butylmagnesiumchlorid (0.1 Mol in 175 ml Äther) in der Reihenfolge der Reagenzzugabe und in den Molverhältnissen, die unten angegeben sind, bei Zimmertemperatur zur Reaktion gebracht.

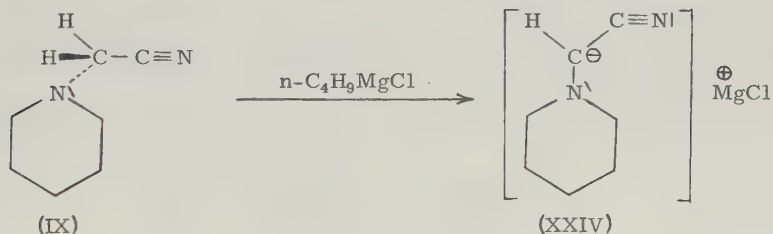
Molverhältnis von GRIGNARD-Reagenz : α -Piperidinoaceto- nitril	Reaktions- dauer	A u s b e u t e n		
		zurückgewonnenes α -Aminonitril	Addukt	dimeres Konden- sations- produkt
		Val %	Val %	Val %
Zugabe von GRIGNARD-Reagenz zum α -Piperidinoacetonitril				
1 : 1	20 Min.	58	5	35
1 : 1	2 Std.	32	22	43
2 : 1	20 Min.	32	24	43
2 : 1	2 Std.	0	55	43
Zugabe von α -Piperidinoacetonitril zum GRIGNARD-Reagenz				
1 : 1	20 Min.	34	23	43
1 : 1	2 Std.	10	44	43
1 : 2	20 Min.	6	60	30
1 : 2	2 Std.	0	69	23

gleiche Ausbeuten von 43% bzw. 28-30%, gleichgültig ob die Reaktion sofort nach der Reagenzzugabe abgebrochen oder über längere Zeit fortgeführt wird. Nur bei Zugabe von 1 Mol GRIGNARD-Verbindung zu 1 Mol α -Piperidinoacetonitril erfolgt noch eine geringfügige Ausbeute-Erhöhung von 35 auf 43%, wenn die Reaktion über 2 Stunden ausgedehnt wird. Diese Beobachtungen sprechen eindeutig dafür, daß die dimerisierende Kondensation sehr schnell verläuft und schon kurz nach Beendigung der Reagenzzugabe vollständig ist. In die gleiche Richtung weist auch das Aufhören der Entbindung von n-Butan (vgl. Schema 2; Gleichung von (IX) - (XXIV); Seite 19), sobald die Reagenzzugabe beendet ist.

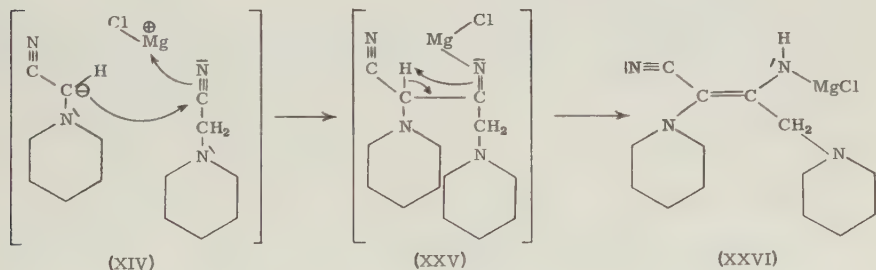
Von dem Addukt entsteht dagegen während der Reagenzzugabe immer nur ein Bruchteil der endgültigen Ausbeute; dieser ist um so kleiner, je weniger GRIGNARD-Verbindung für die Umsetzung zur Verfügung steht. Gibt man 1 Mol GRIGNARD-Reagenz zu 1 Mol α -Piperidinoacetonitril, befindet sich also das α -Piperidinoacetonitril im Reaktionsgemisch stets im Überschuß, so verläuft die Adduktbildung am langsamsten und unvollständigsten. Nach 20 Minuten können nur 5% und nach 2 Stunden nur 22% des Additionsproduktes 1-Piperidinohexan-2-on isoliert werden. Fügt man dem Reaktionsgemisch noch ein weiteres Mol n-Butylmagnesiumchlorid zu, so daß in der zweiten Reaktionshälfte sich die GRIGNARD-Verbindung im Überschuß befindet, so steigt die Ausbeute an Addukt beträchtlich an und beträgt nach 20 Minuten 24% und nach 2 Stunden 51% d.Th. Ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn man 1 Mol α -Piperidinoacetonitril zu 1 Mol n-Butylmagnesiumchlorid gibt, so daß sich die GRIGNARD-Verbindung während der Reagenzzugabe stets in Überschuß befindet, am Ende der Zugabe aber dem zugesetzten Nitril äquivalent ist. Die Ausbeuten an Addukt betragen dann nach 20 Minuten bzw. 2 Stunden 23% und 44% d.Th. Erheblich schneller ist der Reaktionsverlauf, wenn sich bei Zugabe von 1 Mol Nitril zu 2 Mol n-Butylmagnesiumchlorid die GRIGNARD-Verbindung auch am Ende der Reagenzzugabe noch in reichlichem Überschuß befindet. Jetzt ist die Adduktbildung schon nach 20 Minuten fast vollständig vollzogen, mit einer Ausbeute von 60% gegenüber 69% d.Th. nach 2stündiger Reaktionsdauer. Gleichzeitig nimmt die Ausbeute an dimerem Kondensationsprodukt von 43% auf 28% - also um etwa 2/5 - ab, so daß unter diesen Bedingungen die Steigerung der Adduktbildung zum Teil auch noch auf Kosten der dimerisierenden Kondensation erfolgt.

Diese zunächst verwirrend erscheinenden Ergebnisse erhalten einen Sinn, wenn man davon ausgeht, daß beide Reaktionsweisen - dimerisierende Kondensation und Adduktbildung - mehrere Teilreaktionen beinhalten, die sich überlagern und miteinander in Konkurrenz stehen. Für die endgültigen Ausbeuten an dimerem Kondensationsprodukt und an Keto-Verbindung sind offenbar folgende Teilreaktionen bestimmend.

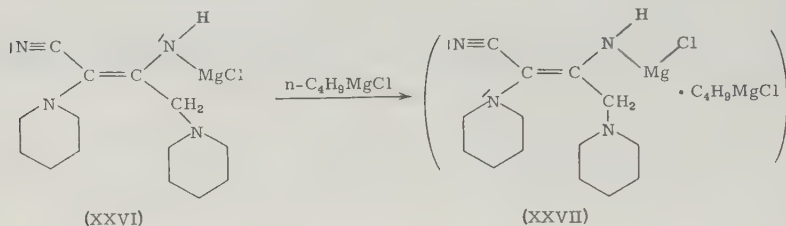
(a) Umsetzung des n-Butylmagnesiumchlorids mit α -Piperidinoacetonitril nach Art einer ZEREWITINOW-Reaktion durch Einwirkung der GRIGNARD-Verbindung auf die aktive $-\text{CH}_2$ -Gruppe des α -Piperidinoacetonitrils.



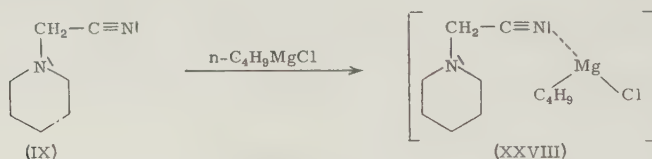
(b) Anlagerung der neu entstandenen GRIGNARD-Verbindung (XXIV) an die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe des α -Piperidinoacetonitrils, die zu dem dimeren Addukt (XXVI) führt.



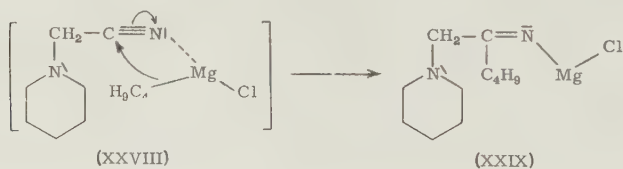
(c) Bildung des unlöslichen Dimerkomplexes (XXVII) durch Aufnahme einer weiteren GRIGNARD-Molekel.



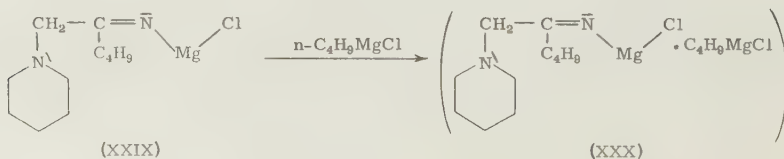
(d) Anlagerung des n-Butylmagnesiumchlorids an die $\text{C} \equiv \text{N}$ -Gruppe des α -Piperidinoacetonitrils:



(e) Übertragung des n-Butylrestes auf das C-Atom der $\text{C} \equiv \text{N}$ -Gruppe:



(f) Bildung eines unlöslichen Adduktcomplexes (XXX) durch Aufnahme einer weiteren GRIGNARD-Molekel:



Die Reaktionsstufen (a), (b) und (c) sind den Vorgängen bei der Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit t-Butylmagnesiumchlorid völlig analog. Sie laufen auch hier schnell hintereinander ab. Da jedoch die Teilreaktion (d) mit den Reaktionsschritten (a) und (c) um das zur Verfügung stehende α -Piperidinoacetonitril in Wettbewerb steht, wird nur ein Teil des Nitrils in das Dimerprodukt (XXVI) umgesetzt, während der Rest gemäß dem Reaktionsschritt (d) zunächst die Anlagerungsverbindung (XXVIII) bildet und je nach der Menge des verwendeten GRIGNARD-Reagenzes allmählich und mehr oder weniger vollständig in das Addukt (XXX) übergeht.

Aus den Ausbeuten bei der schnell und vollständig verlaufenden dimerisierenden Kondensation, die in der Mehrzahl der Versuche bei 43% d.Th. liegen, kann geschlossen werden, daß in den Teilreaktionen (a) und (b) je 21,5% und in der Teilreaktion (d) 57% des vorgelegten α -Piperidinoacetonitrils zur Umsetzung gelangen. Dieses Zahlenverhältnis wird verständlich, wenn man annimmt, daß die Bildung des Anlagerungsproduktes (XXVIII) des Organomagnesiumchlorids an die $C\equiv N$ -Gruppe fast 3mal schneller vor sich geht als die Umsetzung nach Art der ZEREWITINOW-Reaktion zum Zwischenprodukt (XXIV), während die sich hieran anschließende Teilreaktion (b), die zum dimeren Addukt (XXVI) führt, offenbar am schnellsten verläuft, wie es sich auch für die Reaktionsfolge der Umsetzung mit t-Butylmagnesiumchlorid (Seite 16) ergeben hat.

Das verschiedenartige Verhalten des n- und t-Butylmagnesiumchlorids gegenüber α -Piperidinoacetonitril geht anscheinend auf unterschiedliche Nucleophilität dieser Butylreste, also auf die Elektronendichte an ihren α -C-Atomen, aber auch auf sterische Einflüsse (sterische Hinderungen) zurück, die durch den mehr oder weniger sperrigen Bau der Reste bedingt sind. Beim t-Butylmagnesiumchlorid, dessen α -C-Atom infolge eines +I-Effektes der drei benachbarten Methylgruppen unter den isomeren Butylresten die höchste Elektronendichte aufweist, besteht ein besonderes nucleophiles Bestreben, das bei der Umsetzung mit α -Piperidinoacetonitril durch die stürmische Einwirkung auf den aktiven Wasserstoff der $-CH_2$ -Gruppe unter Bildung von Isobutan zum Ausdruck kommt. Dagegen besteht bei ihm offenbar keine Neigung zur Bildung einer Anlagerungsverbindung an der $C\equiv N$ -Gruppe, weil die erhöhte Elektronendichte am α -C-Atom der GRIGNARD-Verbindung die Polarität der Mg-C-Bindung und damit den positiven Charakter des Magnesiums schwächt, so daß seine Bindung durch das einsame Elektronenpaar des Nitrilstickstoffes erschwert ist. Im n-Butylmagnesiumchlorid ist die Elektronendichte am α -C-Atom verringert,

die Polarität der Mg-C-Bindung also stärker. Dementsprechend besteht eine geringere Neigung zur Einwirkung auf den aktiven Wasserstoff der $-CH_2$ -Gruppe, aber ein größeres Anlagerungsbestreben an die $C\equiv N$ -Gruppe des α -Piperidinitrils; die Dimerbildung ist somit vermindert, die Adduktbildung vermehrt. Von den Folgereaktionen geht die Bildung des unlöslichen Dimerkomplexes nach (c) schnell vor sich und macht sich bei der Reagenzzugabe durch sofortige Niederschlagsbildung bemerkbar.

Die zum Addukt führenden Schritte (e) und (f) verlaufen dagegen langsam. Das läßt sich aus den Ausbeuten an Ketoverbindung folgern, die bei Verlängerung der Reaktionsdauer erheblich ansteigen. Die langsamere Niederschlagsbildung nach (e) läßt sich direkt beobachten. Gibt man zu einem aus 1 Mol n-Butylmagnesiumchlorid und 1 Mol α -Piperidinoacetonitril erhaltenen Reaktionsgemisch nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Dimerkomplexes noch ein weiteres Mol GRIGNARD-Verbindung zu, so entsteht zunächst eine schwache Trübung, die erst allmählich stärker wird und sich nach etwa einer Stunde zu einem Niederschlag verdichtet.

3. Austausch-Reaktionen von α -Monoalkyl- und α, α -Dialkyl- α -piperidinoacetonitrilen mit isomeren Butylmagnesiumchloriden

Wie in den Tabellen 1 und 2 (Seite 7 u. 8) gezeigt ist, unterliegen die am α -C-Atom alkylsubstituierten α -Piperidinoacetonitrile bei den Umsetzungen mit Butylmagnesiumchloriden, je nach dem Verzweigungsgrad der organischen Komponente der GRIGNARD-Verbindung, den auf Seite 8 angegebenen Austausch-Reaktionen. Über die Mechanismen dieser Reaktionen ist bisher nichts Näheres bekannt geworden. Auch die Ergebnisse und Beobachtungen der vorliegenden Untersuchungen lassen keine eindeutige Schlußfolgerung zu, da die Vorgänge bei einem Teil der Reaktionsabläufe durch nebeneinander verlaufende Reaktionen kompliziert und schwer übersehbar sind.

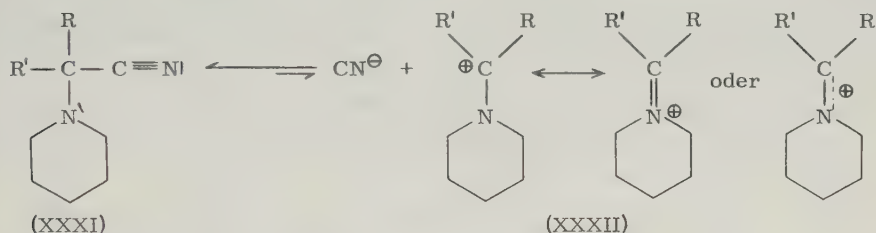
Im einzelnen haben sich folgende Beobachtungen ergeben:

- (a) Austausch der $C\equiv N$ -Gruppe gegen die organische Komponente der GRIGNARD-Verbindung (GRIGNARD-Austausch; Transaminoalkylierung)

Der Austausch der $C\equiv N$ -Gruppe gegen die organische Komponente der GRIGNARD-Verbindung findet sich bei den Umsetzungen des n- und iso-Butylmagnesiumchlorids. Er wird als Transaminoalkylierung bezeichnet (R.ROBINSON (10)) und stellt eine nucleophile Substitution dar. Ob ihm ein S_{N1} - oder S_{N2} -Mechanis-

mus zugrunde liegt, kann vorläufig nicht entschieden werden. Jedoch läßt sich die Bevorzugung der Transaminoalkylierung bei den Umsetzungen der α -alkylsubstituierten α -Piperidinoacetonitrile anschaulich erklären, wenn man den von Alkylgruppen ausgehenden +I-Effekt berücksichtigt.

Bei Abspaltung der Nitril-Gruppe aus α -Aminonitrilen als Cyanidion bildet die zurückbleibende Amino-Methylengruppe ein Carboniumion XXXII, das durch seine Carbonium-Imoniumstruktur resonanzstabilisiert ist. Da diese Stabilisierung durch den +I-Effekt benachbarter Alkylgruppen verstärkt wird,



ist es erklärlich, daß alkylsubstituierte α -Aminonitrile ihre Nitrilgruppe leichter abgeben als das unsubstituierte α -Piperidinoacetonitril. Unter der Einwirkung von GRIGNARD-Verbindungen wird daher die Transaminoalkylierung bei ihnen so weitgehend erleichtert, daß die Adduktbildung nicht mehr zum Zuge kommt.

(b) Austausch der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe gegen Wasserstoff (Wasserstoff-Austausch) und gegen den $\text{C}\equiv\text{N}$ -freien Rest des Piperidinonitrils (dimerisierender Austausch)

Im Gegensatz zu den Umsetzungen der α -Monoalkyl- und α, α -Dialkyl- α -piperidinoacetonitrile mit n- und i-Butylmagnesiumchlorid unterliegen die Umsetzungen mit t-Butylmagnesiumchlorid nur in sehr beschränktem Umfang dem GRIGNARD-Austausch. Lediglich bei den monosubstituierten α -Piperidinopropio- und α -Piperidinovaleronitrilen entstehen mäßige Mengen der zugehörigen Austauschprodukte (Ausbeute: 9% bzw. 7%). Beim α -Piperidinopropionitril treten Wasserstoff-Austausch und dimerisierender Austausch in etwa gleichem Ausmaß an die Stelle des GRIGNARD-Austausches, während α -Piperidinovaleronitril in der Hauptsache nur dem H-Austausch unterliegt. Bei den dialkylsubstituierten Nitrilen tritt ausschließlich Wasserstoff-Austausch in Erscheinung.

Diese Beobachtungen lassen auf eine sterische Hinderung schließen, die von den Alkylgruppen am α -C-Atom des α -Piperidinoacetonitrils ausgeht. Infolge seines sperrigen Baus ist es dem t-Butylrest nur noch dann möglich, sich mit seinem tertiären C-Atom den α -Alkyl- α -piperidinoacetonitrilmolekeln auf Bindungsweite zu nähern und den Platz der Nitrilgruppe einzunehmen, wenn das Methylen-C-Atom höchstens einen Alkylrest trägt. Bei den dialkylsubstituierten Nitrilen ist der Raum um das α -C-Atom offenbar so beengt, daß eine Bindungsbildung mit dem t-C-Atom des t-Butylrestes nicht mehr möglich ist.

Die Umsetzungen des t-Butylmagnesiumchlorids mit alkylsubstituierten α -Piperidinoacetonitrilen sind in gleicher Weise von lebhafter Gasentwicklung begleitet, wie man es auch bei der dimerisierenden Kondensation des unsubstituierten α -Piperidinoacetonitrils unter dem Einfluß des t-Butylmagnesiumchlorids beobachtet (vgl. Seite 16). Bemerkenswerterweise entsteht hier aber neben Isobutan stets noch Isobuten in praktisch gleicher Menge ⁺).

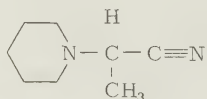
Endgültige Schlußfolgerungen hinsichtlich der Reaktionsabläufe sind im Augenblick zwar noch nicht möglich, doch kann man auf Grund der bisherigen Beobachtungen annehmen, daß die untenstehenden Reaktionsschemen den wirklichen Vorgängen ziemlich nahe kommen.

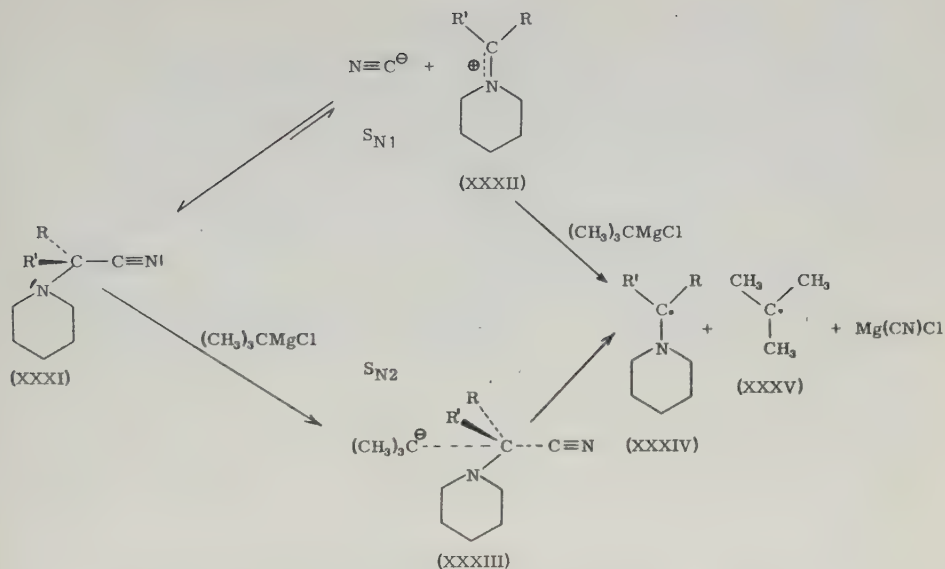
Dementsprechend kann man beim Wasserstoff-Austausch und beim dimerisierenden Austausch drei verschiedene Reaktionsschritte unterscheiden.

α) Bildung von Aldimyl- bzw. Ketimylradikal

Aus t-Butylmagnesiumchlorid und α -alkylsubstituierten α -Piperidinoacetonitrilen entstehen, wahrscheinlich durch "Elektronentransfer", zunächst t-Butylradikal (XXXV) und Aldimyl- bzw. Ketimylradikal (XXXIV)

⁺) Die geringfügige Abweichung von dem Mengenverhältnis 1:1, die in dem Gaschromatogramm der Abb. 6 (Seite 57) ersichtlich ist, rührt anscheinend von einer Nebenreaktion her, die in geringem Umfang zwischen dem GRIGNARD-Reagenz und dem aktiven Wasserstoff am α -C-Atom des α -Piperidinopropionitrils stattfindet.

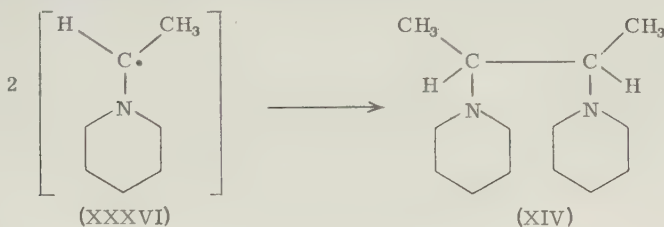




Ob diese Elektronenübertragung im Sinn eines $\text{S}_{\text{N}1}$ - oder $\text{S}_{\text{N}2}$ -Mechanismus verläuft, muß noch dahingestellt bleiben.

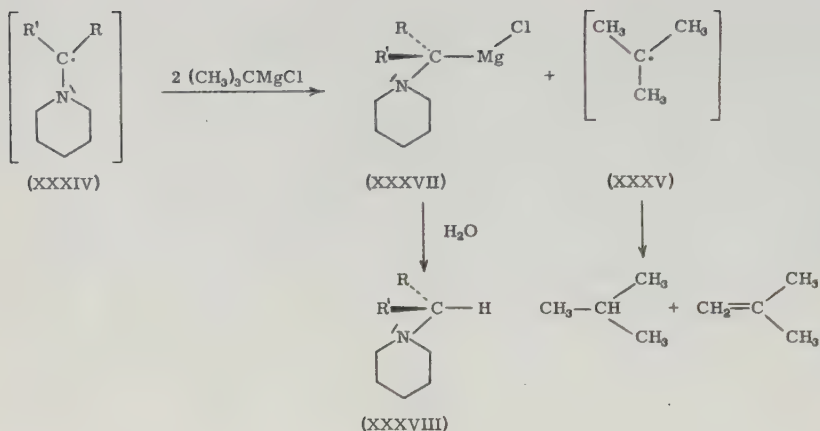
β) Dimerisierende Kondensation

Sofern die sterischen Verhältnisse es erlauben, koppeln zwei dieser $\text{C}\equiv\text{N}$ -freien Radikale zu dem dimeren Austauschprodukt (XIV) wie es beim Acetaldehydradikal (XXXVI) aus α -Piperidinopropionitril der Fall ist.



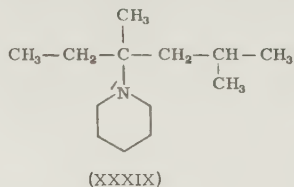
γ) Wasserstoff-Austausch

Ist die Dimerisierung der Imylradikale aus sterischen Gründen nicht möglich, so unterliegen sie weiteren Wechselwirkungen mit dem GRIGNARD-Reagenz. Dabei bildet sich durch Austausch des t-Butylrestes eine neue GRIGNARD-Verbindung (XXXVII), die bei nachfolgender Hydrolyse in das Wasserstoff-Austauschprodukt (XXXVIII) übergeht, während die freiwerdenden t-Butylradikale (XXXV) zu Isobutan und Isobuten disproportionieren.

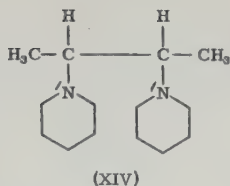


II. Reaktionen von α -Aminonitrilen mit metallischem Natrium

Wie sich in Abschnitt I gezeigt hat, ist es zwar möglich, tertiäre Monoamine mit stärker verzweigten Substituenten am Stickstoff in guter Ausbeute und in reichlicher Auswahl durch Umsetzung von α -Aminonitrilen mit GRIGNARD-Verbindungen herzustellen. Ein beträchtliches Ausmaß an Verzweigung besitzt vor allem das aus α -Piperidinomethyläthylacetonitril und Isobutylmagnesiumchlorid gewonnene 3-Piperidino-3.5-dimethylhexan (XXXIX). Diamino-Verbindungen gleichen oder ähnlichen Verzweigungsgrades lassen sich auf dem Weg



der "Transaminoalkylierung" von α -Aminonitrilen durch GRIGNARD-Verbindungen nicht gewinnen. Von den untersuchten Nitrilen unterliegt lediglich α -Piperidinopropionitril der dimerisierenden Austauschreaktion unter Bildung des nur schwach verzweigten 2.3-Dipiperidinobutans (XIV).



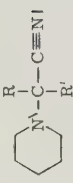
Günstigere Ergebnisse lassen sich bei Umsetzungen mit metallischem Natrium erzielen. Wie Tabellen 7 und 8 zeigen, bilden die untersuchten α -Aminonitrile dabei sämtlich dimere Austauschprodukte, wenn man die Reaktion mit geschmolzenem Natrium, suspendiert in Toluol, durchführt ⁺). Allerdings sind die Ausbeuten an Dimerprodukt recht unterschiedlich und teilweise nicht sehr hoch. Bemerkenswert ist, daß sich neben dem dimerisierenden Austausch stets auch ein Wasserstoff-Austausch vollzieht. Offenbar stehen beide Austauschvorgänge miteinander in Konkurrenz. Der dimerisierende Austausch tritt um so mehr in Erscheinung, je niedriger die Ausbeuten an Wasserstoff-Austauschprodukten sind. Auch hängt er in weitgehendem Maße vom Bau des α -Aminonitrils ab. So liefern monoalkylsubstituierte α -Piperidinonitrile (Nr. 1 u. 2) etwa dreimal mehr Dimerprodukt als dialkylierte Verbindungen (Nr. 3 u. 4), während die Ausbeuten an Wasserstoff-Austauschprodukten entsprechend niedriger sind. Bei α -Aminonitrilen mit aromatischen Substituenten scheint der dimerisierende Austausch noch mehr begünstigt zu sein; die Ausbeuten an Wasserstoff-Austauschprodukten betragen hier nie mehr als 40%. Doch sind die phenylsubstituierten Dimerprodukte wenig beständig und unterliegen wie auf Seite 41 gezeigt wird, schon während der Aufarbeitung der Reaktionsgemische weiteren Umwandlungen. Die dimeren Austauschprodukte aliphatisch substituierter α -Aminonitrile sind dagegen ohne Schwierigkeiten isolierbar. Sie stellen gelbliche Flüssigkeiten dar und lassen sich im Vakuum oder Hochvakuum unzersetzt destillieren. Bei längerer Aufbewahrung im Licht oder an der Luft verfärben auch sie sich allerdings allmählich nach Braun.

⁺) Im flüssigen Ammoniak erfolgt dagegen ausschließlich Wasserstoff-Austausch (vgl. Seite 38).

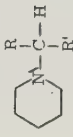
Tabelle 7 Umsetzungen von α -Piperidinonitrilen mit metallischem Natrium in Toluol

Versuchsansatz: vgl. S. 64

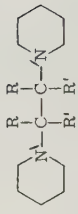
Ausgangsmaterialien: α -Piperidinonitrile



Umsetzungsprodukte: Wasserstoff-Austauschprodukte



Dimere Austauschprodukte



Nr.	Substituenten in den Ausgangs- materialien und Endprodukten		Wasserstoff-Austausch- produkte			dimere Austauschprodukte			
	R	R'	Zusammensetzung	Aus- beute Val %	Sdp. °C	Zusammensetzung	Aus- beute Val %	Sdp. °C	Harz +) Aus- beute Val %
1	H	CH ₃	1-Piperidino- äthan C ₇ H ₁₅ N (113.1)	43.3	40° (20 Torr)	2,3-Dipiperidino- butan C ₁₄ H ₂₈ N ₂ (224.3)	21.8	148- 149° (15 Torr)	5.9
2	H	C ₃ H ₇	1-Piperidino- butan C ₉ H ₁₉ N (141.2)	42.1	62° (15 Torr)	4,5-Dipiperidino- octan C ₁₈ H ₃₆ N ₂ (280.4)	21.2	173- 175° (15 Torr)	5.4
3	CH ₃	CH ₃	2-Piperidino- propan C ₈ H ₁₇ N (127.2)	51.9	42° (15 Torr)	2,3-Dipiperidino- 2,3-dimethylbutan C ₁₆ H ₃₂ N ₂ (252.4)	7.8	110- 113° (0.4 Torr)	6.3
4	CH ₃	C ₂ H ₅	2-Piperidino- butan C ₉ H ₁₉ N (141.2)	54.3	54° (13 Torr)	3,4-Dipiperidino- 3,4-dimethylhexan C ₁₈ H ₃₆ N ₂ (280.4)	7.2	152° (0.7 Torr)	5.6

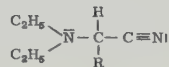
+) Berechnet auf die Nitrilvorlage

Tabelle 8

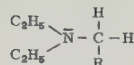
Umsetzungen von α -Diäthylamino- α -arylnitrilen mit metallischem Natrium
in Toluol

Versuchsansatz: vgl. Seite 66

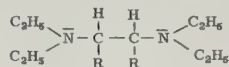
Ausgangsmaterialien: α -Diäthylamino- α -arylnitrile

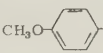


Umsetzungsprodukte: Wasserstoff-Austauschprodukte



Dimere Austauschprodukte



Nr.	Substituent im Ausgangs- material R	Wasserstoff-Austauschprodukte			Dimere Austauschprodukte			Harz Ausbeute Val% (***)
		Zusammen- setzung	Aus- beute Val%	Sdp. °C	Zusammen- setzung	Aus- beute Val% (***)	Sdp. °C	
1		Phenyldiäthyl- aminomethan $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}$ (163,2)	39,2	85-87° (16 Torr)	α, α' -Diphenyl- $\alpha, -$ α' -tetraäthyl- diaminoäthan *) $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2$ (324,5)	44,6	140° (0,4 Torr)	5,8
2		Methoxyphenyl- diäthylamino- methan $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$ (193,2)	38,7	126° (15 Torr)	α, α' -Bis-p-methoxy- phenyl- α, α' -tetra- äthyl-diaminoäthan **) $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ (384,5)	52,2	180-186° (0,3 Torr)	5,9

*) Einschließlich der nicht abtrennbaren Zersetzungsprodukte
(Diäthylaminostilben und Desoxybenzol)

**) Einschließlich der nicht abtrennbaren Zersetzungsprodukte
(p, p'-Dimethoxydiäthylaminostilben und Desoxy-p, p'-anisoin)

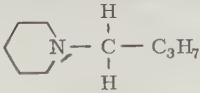
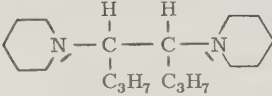
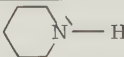
****) Berechnet auf das dimere Austauschprodukt

*****) Berechnet auf die Nitrilvorlage

1. Mechanismen der Bildung von dimeren Austauschprodukten und Wasserstoff-Austauschprodukten bei der Umsetzung von α -Aminonitrilen und metallischem Natrium

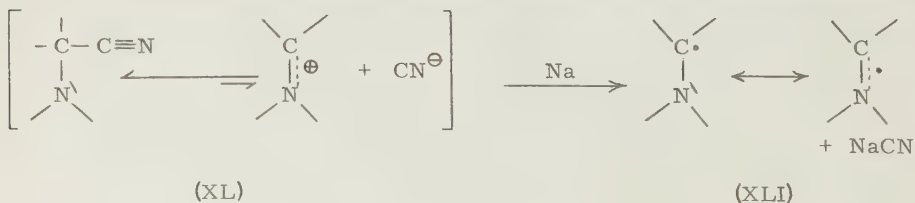
Die Reaktionen der α -Aminonitrile mit Natrium sind noch erheblich komplizierter Natur als die Umsetzungen mit GRIGNARD-Verbindungen, da neben dem dimeren Austauschprodukt und dem Wasserstoff-Austauschprodukt auch noch Piperidin und der dem umgesetzten Aminonitril zugrundeliegende Aldehyd (z.B. Butyraldehyd bei der Umsetzung von α -Piperidinovaleronitril mit Natrium) in erheblichen Mengen gefunden werden (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9 Umsetzung von α -Piperidinovaleronitril mit metallischem Natrium in Toluol (Molverhältnis 1 : 1)

Reaktionsprodukte	Formel	Ausbeute Val%
Wasserstoff-Austauschprodukt (1-Piperidinobutan)		45
Dimeres Austauschprodukt (4, 5-Dipiperidinoctan)		20
Piperidin		20
Butyraldehyd	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$	10-15 ^{*)}

^{*)} Die genaue Bestimmung war nicht möglich, da ein erheblicher Teil des Aldehydes offenbar verharzt war.

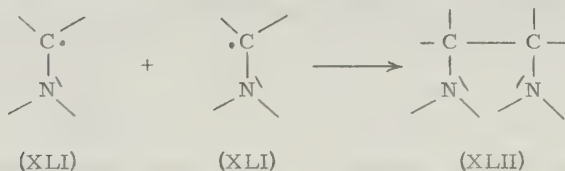
Bei der Umsetzung der α -Aminonitrile mit Natrium verlaufen sicherlich mehrere Reaktionsarten nebeneinander. Doch dürfte die Ablösung der Nitrilgruppe aus dem Aminonitril unter der Einwirkung des Natriums als $\text{C}\equiv\text{N}$ -Ion in allen Fällen der erste Reaktionsschritt sein. Das zurückbleibende Carboniumion (XL) von Carbonium-Immoniumstruktur nimmt dazu aus dem metallischen



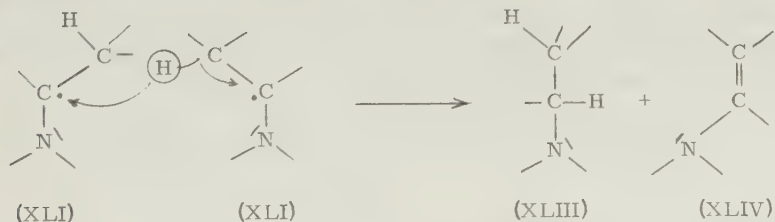
Natrium ein Elektron auf und geht in das entsprechende Aldimyl- oder Ketimylradikal (XLI) über, während das entsprechende $\text{Na}^{\oplus}$ -Ion mit dem $\text{C}\equiv\text{N}^{\ominus}$ -Ion Natriumcyanid bildet.

Für die weiteren Umsetzungen dieser Aldimyl- bzw. Ketimylradikale bestehen verschiedene Reaktionsmöglichkeiten. Einmal können die Imylradikale als solche nach einem radikalischen Mechanismus weiter reagieren (Schema α und β) oder andererseits können sie unter der Einwirkung weiteren Natriums eine Organometallverbindung (XLVIII) eingehen (ionischer Mechanismus). Eine Entscheidung, welcher Weg beschritten wird, kann derzeit noch nicht endgültig getroffen werden. Da sich aber im Imylradikal über das einsame Elektronenpaar der α -ständigen Aminogruppe die Möglichkeit zu einer Resonanzstabilisierung bietet, die die Lebensdauer des Radikals günstig beeinflußt, ist es wahrscheinlich, daß beide Mechanismen nebeneinander wirksam sind. Unter diesem Gesichtspunkt sind für das Reaktionsgeschehen folgende Reaktionsschritte in Betracht zu ziehen.

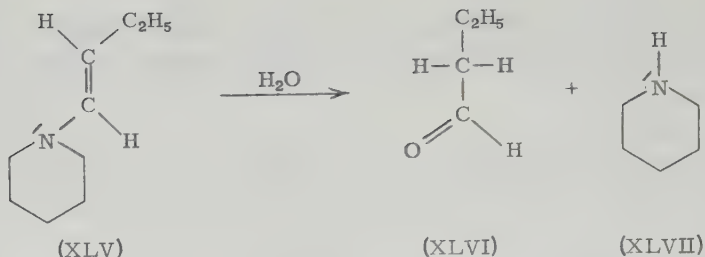
α) Zwei Imylradikale dimerisieren zum dimeren Austauschprodukt (XLII):



β) Zwei Radikale disproportionieren unter Bildung von Wasserstoff-Austauschprodukt (XLIII) und Enamin (XLIV). Diese Disproportionierung kann

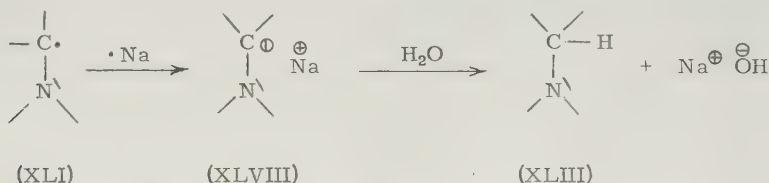


naturgemäß nur bei α -Aminonitrilen eintreten, die am β -ständigen C-Atom mindestens ein Wasserstoff-Atom tragen (z.B. α -Piperidinovaleronitril).



Das Enamin ist allerdings nicht isolierbar, sondern wird bei der nachfolgenden Hydrolyse oder Alkoholyse wieder in Amin und Carbonylverbindung aufgespalten. Bei der Umsetzung des α -Piperidinovaleronitrils mit Natrium bilden sich so über 1-Piperidino-n-buten-1 (XLV) Butyraldehyd (XLVI) und Piperidin (XLVII).

γ) Das Imylradikal setzt sich mit weiterem Natrium zur Organometallverbindung (XLVIII) um, die bei der nachfolgenden Hydrolyse oder Alkoholyse



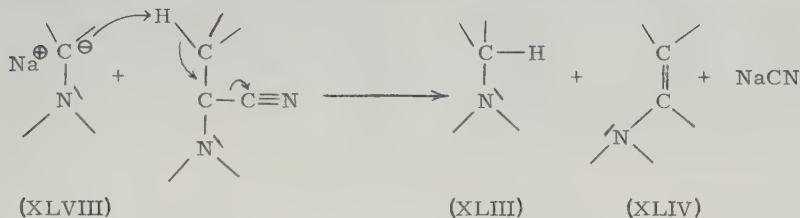
in Wasserstoff-Austauschprodukt (XLIII) übergeht. Dieser Reaktionsschritt dürfte bei α -arylsubstituierten α -Aminoacetonitrilen für die Bildung von Wasserstoff-Austauschprodukten die Regel sein, da bei den zugehörigen α -Arylaldimylradikalen eine Disproportionierung gemäß β) nicht möglich ist.

δ) Die Organonatriumverbindung (XLVIII) setzt sich mit weiterem Aminoacetonitril nach ionischem Mechanismus um.

$\alpha\alpha$) Durch nucleophile Substitution bildet sich dimeres Austauschprodukt (XLII):



$\beta\beta$) Durch β -Eliminierung von Wasserstoff aus α -Aminonitril als Proton bilden sich wie im Falle β) das Wasserstoff-Austauschprodukt (XLIII)



als Endprodukt und das Enamin (XLIV) als Zwischenprodukt.

Diese verschiedenartigen Reaktionsrichtungen scheinen der Beeinflussung durch mehrere Faktoren zu unterliegen. Unter ihnen sind der sterische Bau der Aminonitrile, die Fähigkeit der entsprechenden Radikale zur Mesomeriestabilisierung und die Oberflächenbeschaffenheit des Natriummetalls offenbar von wesentlicher Bedeutung.

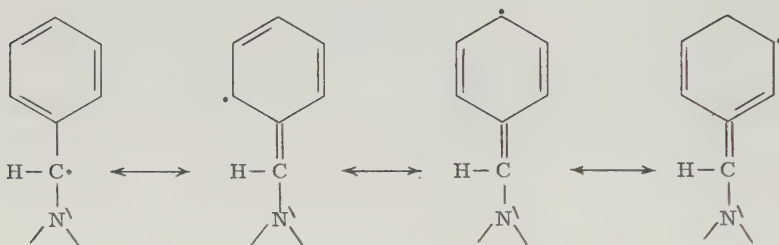
(a) Sterische Einflüsse auf die Bildung von dimeren Austauschprodukten

Bei den Umsetzungen von mono- und von dialkylsubstituierten Aminonitrilen stehen die unterschiedlichen Ausbeuten an dimeren Austauschprodukten anscheinend mit dem sterischen Bau der Imylradikale und Organonatrium-Zwischenprodukte in engem Zusammenhang. Da der Raum um das α -C-Atom bei den dialkylsubstituierten Aminonitrilen sicherlich beengter ist als bei den Monoalkylverbindungen, lassen sich die Unterschiede unter Berücksichtigung der räumlichen Gegebenheiten zwanglos erklären. Im Vergleich zu den monoalkylierten Nitrilen ist die Dimerisierung bei den Dialkylverbindungen infolge des beengteren Raumes offenbar so erschwert, daß sie gegenüber dem Wasserstoff-Austausch in den Hintergrund tritt.

(b) Beeinflussung der Bildung von dimeren Austauschprodukten durch Mesomeriestabilisierung

Sicherlich ist die sterische Hinderung nicht die alleinige Ursache, die auf das Reaktionsgeschehen Einfluß nimmt. Man darf wohl die starke Förderung des dimerisierenden Austausches, die bei aromatisch substituierten Aminonitrilen beobachtet wird, kaum allein sterischen Gründen zuschreiben. Da die Imyl-

radikale bzw. die Carbanionen der α -arylsubstituierten Organonatrium-Zwischenprodukte vier mesomere Grenzstrukturen annehmen können (Schema 3), ist damit zu rechnen, daß auch noch eine Mesomeriestabilisierung wirksam ist. Eine solche Stabilisierung vermag die Lebensdauer von Radikalen und Ionen beträchtlich zu erhöhen. Bei aromatisch substituierten Nitrilen ist daher die Wahrscheinlichkeit des dimerisierenden Austausches wesentlich größer als bei alkylsubstituierten Verbindungen.

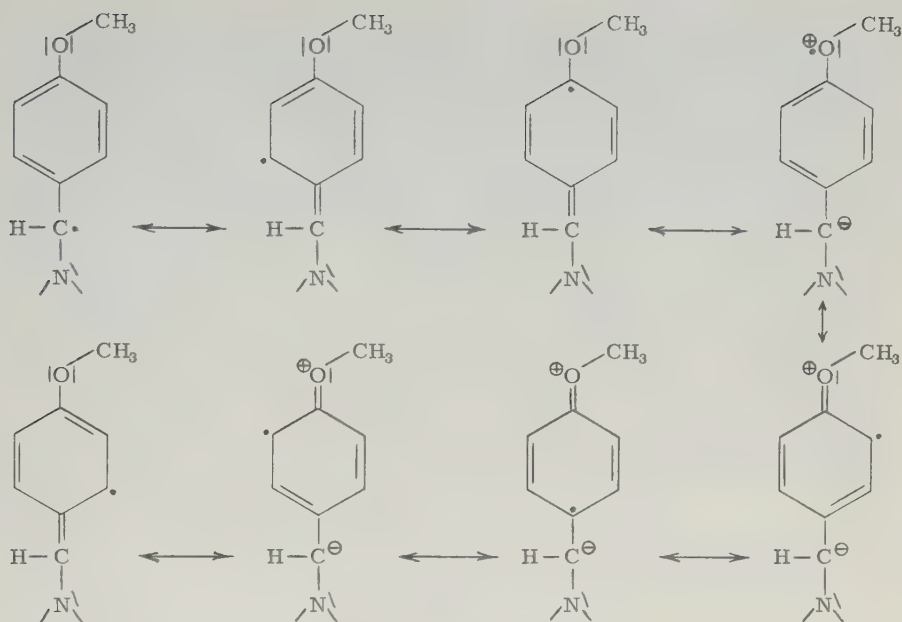


Schema 3 Möglichkeit der Resonanzstabilisierung von α -arylsubstituiertem Aldimylradikal

Noch günstiger liegen die Reaktionsbedingungen, wenn der Benzolkern in p-Stellung eine Alkoxygruppe trägt. Die Zahl der mesomeren Grenzstrukturen beträgt dann 8 (Schema 4); sie erhöht sich also auf das Doppelte. Dadurch ergibt sich eine noch bessere Stabilisierung und eine längere Lebensdauer des Radikals, und die Bildung von dimeren Austauschprodukten wird weiterhin begünstigt; die Ausbeute steigt um weitere 7%, von 45% auf 52%.

(c) Einfluß der Oberflächenbeschaffenheit des Natriummetalls auf die Bildung von dimeren Austauschprodukten

Wenn die Umsetzung im homogenen System einer Lösung von Natrium in flüssigem NH_3 und nicht mittels heterogen dispergiertem geschmolzenen Natriums in Toluol durchgeführt wird, entstehen ausschließlich Wasserstoff-Austauschprodukte; dimere Austauschprodukte lassen sich dann nicht auffinden (Tabelle 10).



Schema 4 Resonanzstrukturen der α -p-methoxyphenylsubstituierten Aldimylradikale

Tabelle 10

Umsetzungen von α -Piperidinovaleronitril mit metallischem Natrium in Toluol und flüssigem Ammoniak als Lösungsmittel (vgl. S. 64 u. 69)

Ausgangsmaterial: α -Piperidinovaleronitril

$$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{C}_3\text{H}_7}{\text{C}}}-\text{C}\equiv\text{N}$$

Endprodukte: Dimeres Austauschprodukt

$$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{C}_3\text{H}_7}{\text{C}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{C}_3\text{H}_7}{\text{C}}}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$$

Wasserstoff-Austauschprodukt

$$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{C}_3\text{H}_7}{\text{C}}}-\text{H}$$

Lösungsmittel	Ausbeuten			Harz	
	zurück- gewonnenes Nitril	Dimeres Austausch- produkt	Wasserstoff- Austausch- produkt		
	% d.Th.	% d.Th.	% d.Th.	g	^{*)} % d.Th.
Toluol	-	21.2	42.1	6.8	5.4
Ammoniak flüssig	33.6	-	47.4	7.3	5.8

^{*)} Berechnet auf die Nitrilvorlage

Diese Abweichung wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß das α -Aminonitril bei der Umsetzung in Toluol nur mit den Natriumatomen in Reaktion treten kann, die an der Oberfläche des dispergierten Metalls liegen. Da diese Oberfläche, je nach Größe der dispergierten Teilchen, mehr oder weniger stark beschränkt ist, darf man erwarten, daß immer nur ein relativ kleiner Bruchteil der Gesamtmenge des eingesetzten Metalls für die Reaktion mit dem zugegebenen Nitril zur Verfügung steht. Unter diesen Umständen befinden sich die Aminonitrilmolekeln gegenüber den reaktionsbereiten Natriumatomen stets in großem Überschuß. Ein Teil der gebildeten Imyrradikale wird sich daher sicherlich nicht sofort an der Metalloberfläche zur Organonatriumverbindung (XLVIII) weiter umzusetzen vermögen. Man darf vielmehr annehmen, daß die Radikale, die nicht sofort der Reaktion mit Natrium unterliegen, vorübergehend die Metalloberfläche verlassen. Dabei finden sie die Möglichkeit, gemäß Reaktionsschritt (α) (vgl. Seite 35) mit ihresgleichen unter Dimerenbildung zu reagieren.

In flüssigem Ammoniak ist das Natrium dagegen atomar verteilt und steht in jedem Augenblick mit der Gesamtzahl seiner Atome für die Umsetzung des zugegebenen Nitrils zur Verfügung. Daher wird sich das im Reaktionsschritt (α) (vgl. Seite 35) gebildete $C\equiv N$ -freie Radikal sofort mit einem weiteren Na-Atom zur Organonatrium-Verbindung (XLVIII) umsetzen, ohne daß es Zeit und Gelegenheit zur Dimerenbildung mit seinesgleichen findet.

2. Eigenschaften und chemisches Verhalten der dimeren Austauschprodukte (tertiäre Äthylendiamene)

(a) Aromatisch substituierte dimere Austauschprodukte

Die Isolierung der dimeren Austauschprodukte, die bei der Umsetzung von aromatisch substituierten α -Aminonitrilen mit Natrium entstehen, bereitet erhebliche Schwierigkeiten. Da die gebildeten Diphenyläthylendiamine leicht zersetzlich sind, gelingt es nicht, sie in analysenreinem Zustand zu gewinnen. Die N- und H-Gehalte der isolierten Produkte fallen bei der Elementaranalyse stets zu niedrig aus. Bei der Umsetzung von α -p-Methoxyphenyl- α -diäthylaminoacetonitril mit Natrium, bei der α -, α' -Bis-p-Methoxyphenyl- α -, α' -tetraäthyldiaminoäthan $C_{24}H_{30}N_2O_2$ als dimeres Austauschprodukt von der Zusammensetzung

C: 75,00%; H: 9,37%; N: 7,30% O: 8,33%,

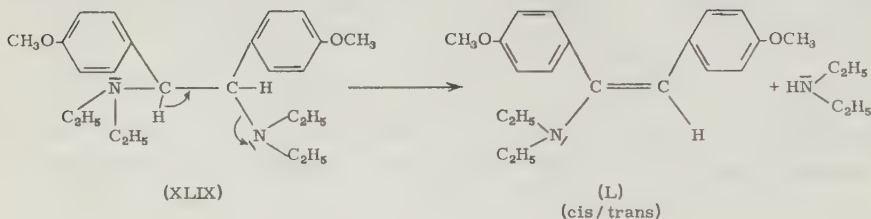
entstehen soll, ergibt sich so ein Reaktionsprodukt von der Zusammensetzung

C: 75.22%; H: 8.21%; N: 5.48%; O: 11.09%.

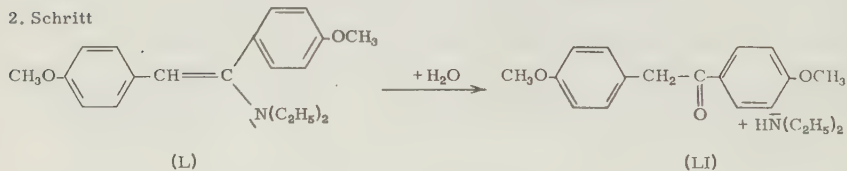
Dieses Produkt ist sehr feuchtigkeitsempfindlich und wird schon durch die Luftfeuchtigkeit zersetzt. Aus dem flüssigen Rohprodukt scheiden sich beim Stehen im offenen Gefäß daher allmählich nadelförmige Kristalle (Smp. 112 bis 113°C) ab, die als Desoxy-p, p'-anisoin $C_{16}H_{16}O_3$ identifiziert wurden (vgl. S. 67).

Das Auffinden von Desoxy-p, p'-anisoin (LI) läßt darauf schließen, daß das primär zu erwartende dimere Austauschprodukt α -, α' -Bis-p-methoxyphenyl- α -, α' -tetraäthylaminoäthan (XLIX) sich unter Abspaltung des Diäthylamins zer-
setzt. Diese Zersetzung erfolgt anscheinend in zwei Reaktionsschritten:

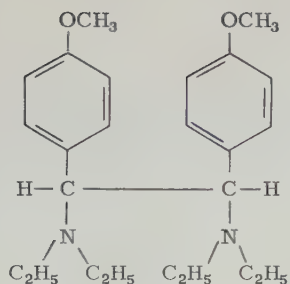
1. Schritt



2. Schritt

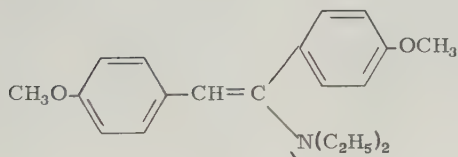


Im 1. Schritt bildet sich unter Abspaltung von 1 Mol Diäthylamin p, p'-Dimethoxydiäthylaminostilben (L), das im 2. Schritt unter der Einwirkung von Wasser in Desoxy-p, p'-anisoin (LI) übergeht. Die Zersetzungen vollziehen sich offenbar im Verlauf der Aufarbeitung als Nebenreaktionen bei der Alkoholyse der Natriumzwischenverbindungen. Das isolierte Produkt besteht deshalb aus 3 Komponenten:



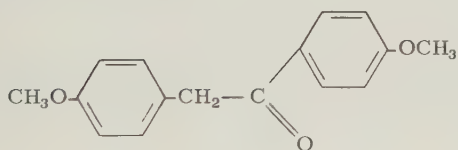
(XLIX)

α, α' -Bis-p-methoxyphenyl- α, α' -tetra-
äthyldiaminoäthan



(L)

p, p'-Dimethoxydiäthyl
aminostilben



(LI)

Desoxy-p, p'-anisoïn

Wie ein Vergleich der analytischen Werte dieser Komponenten in Tabelle 11 veranschaulicht, ist es ohne weiteres erklärlich, daß die gefundenen H- und N-Gehalte des isolierten Produktes beträchtlich hinter den für α, α' -Bis-p-methoxyphenyl- α, α' -tetraäthyldiaminoäthan (XLIX) geforderten Werten zurückbleiben mußten, wenn ihm Desoxy-p, p'-anisoïn und p, p'-Dimethoxydiäthylaminostilben (L) beigemischt sind. Auf diese Verunreinigung weisen auch noch die IR- und NMR-Spektren des isolierten Produkts hin (Abb. 3 u. 4).

Tabelle 11

Elementare Zusammensetzung der Komponenten, die in der zwischen 180-186°C (0.3 Torr) siedenden Fraktion aus der Umsetzung von α -p-Methoxyphenyl- α -diäthylaminoacetonitril mit metallischem Natrium enthalten sind.

Produkte	Sollwerte			
	C	H	N	O
α, α' -Bis-p-methoxyphenyl- α, α' -tetraäthyl-diaminoäthan $C_{24}H_{36}N_2O_2$ (384.5)	75.00%	9.37%	7.30%	8.33%
p, p'-Dimethoxydiäthyl-aminostilben $C_{20}H_{25}NO_2$ (311.4)	77.17%	8.04%	4.50%	10.29%
Desoxy-p, p'-anisoin $C_{16}H_{16}O_3$ (256.2)	75.00%	6.25%	-	18.75%

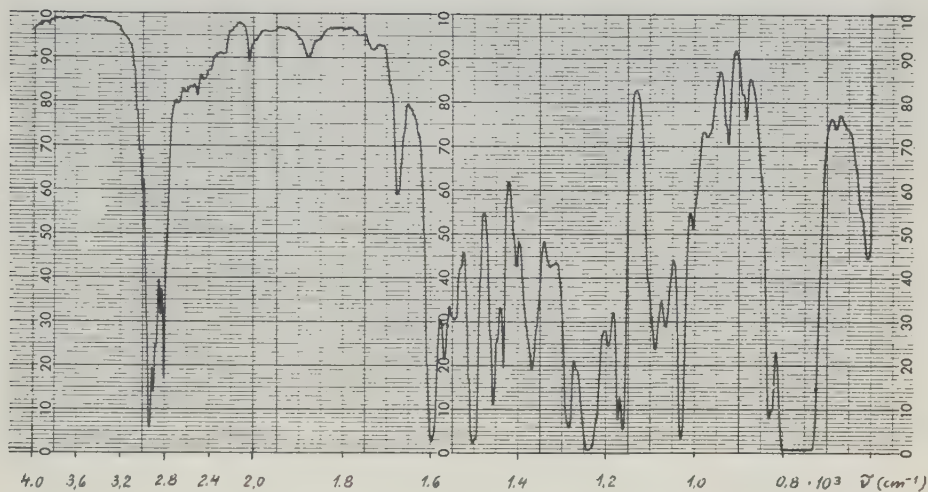


Abb. 3 IR-Spektrum der zwischen 180-186° (0.3 Torr) siedenden Fraktion aus der Umsetzung von α -(p'-Methoxyphenyl)- α -diäthylaminoacetonitril mit Natrium (gemessen in CCl_4)

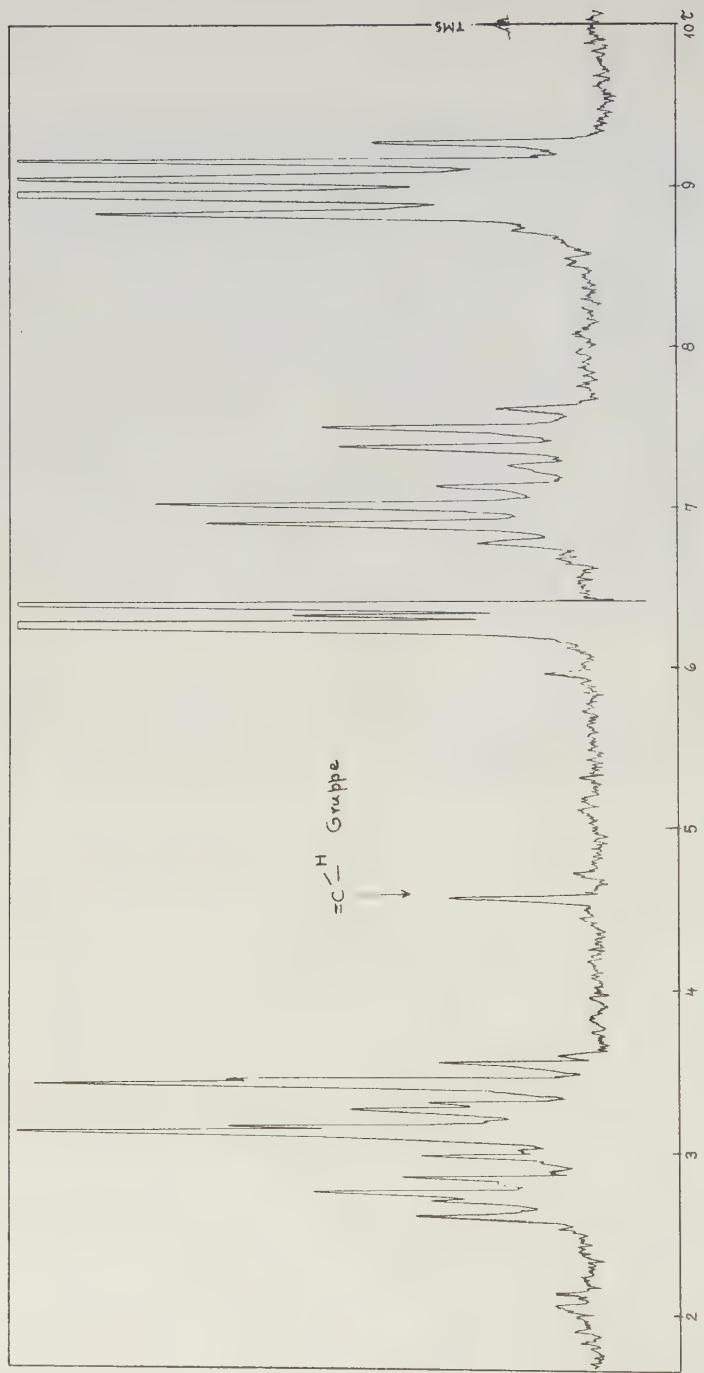


Abb. 4

Kernmagnetisches Resonanzspektrum der zwischen 180-186° (0.3 Torr) siedenden Fraktion aus der Umsetzung von α -(p'-Methoxyphenyl)- α -diäthylaminoacetonitril mit Natrium.
(Aufgenommen bei 60 MHz mit Tetramethylsilan als internem Standard. Für die Aufnahme der NMR-Spektren bin ich Herrn Dr. Seiffert (Physikalisch-Chemisches Institut der T.H. München) zu besonderem Dank verpflichtet.)

Im IR-Spektrum läßt sich das Desoxy-p, p'-anisoïn an der für die O=C-Ar-Gruppe typischen Schwingungsbande bei 1685 cm^{-1} deutlich erkennen. Da diese Bande sich niemals in IR-Spektren von N, N'-Dialkyl- α, α' -diphenyl-äthylendiaminderivaten findet, wie ein Vergleich einer größeren Zahl von Spektren bewiesen hat, wäre sie auch im IR-Spektrum des α, α' -Bis-p-methoxyphenyl- α, α' -tetraäthyl-diaminoäthan nicht zu erwarten; sie kann durch eine Verunreinigung mit Desoxy-p, p'-anisoïn hervorgerufen sein.

Die Anwesenheit des p, p'-Dimethoxydiäthylaminostilbens im isolierten Produkt ergibt sich aus dem NMR-Spektrum (vgl. Abb. 4)

Bei $\tau = 4.55$ zeigt sich ein für die $=\overset{\text{C}'}{\text{C}}\text{-H}$ -Gruppierung typisches Protonensignal, das zwar nicht sehr intensiv, aber doch deutlich erkennbar ist. Es läßt darauf schließen, daß das Produkt etwa 10-15% p-p-Dimethoxydiäthylaminostilben als Verunreinigung enthält.

(b) Alkylsubstituierte, dimere Austauschprodukte

Während die aus aromatisch substituierten α -Aminonitrilen gewonnenen dimeren Austauschprodukte sehr zersetzlich sind, zeichnen sich die entsprechenden Verbindungen aus alkylsubstituierten α -Aminonitrilen durch erheblich größere Beständigkeit aus. Sie sind im Vakuum oder Hochvakuum unzer setzt destillierbar und lassen sich ohne Schwierigkeiten in analysenreinem Zustand als gelblich gefärbte ölige Flüssigkeiten gewinnen. (Tabelle 8, Nr. 1, 2 - 3, 4). Sie sind ziemlich beständig und färben sich nur bei längerem Stehen an der Luft schwach braun. Bemerkenswert ist aber, daß auch die aliphatischen Derivate sich unter Abspaltung der Aminkomponente zersetzen, wenn man versucht, sie in ihre Salze überzuführen.

Leitet man z.B. in die ätherische Lösung von 4,5-Dipiperidinoctan Chlorwasserstoff ein, so scheidet sich zwar - wie es üblicherweise bei der Überführung von Aminen in Hydrochloride beobachtet wird - ein weißer Niederschlag ab, der aber nicht kristallin ist, sondern schmierige Beschaffenheit besitzt. Versucht man ihn aus Alkohol-Äther oder ähnlichen Lösungsmittelgemischen umzukristallisieren, so erhält man eine reichliche Menge kristallinen Piperidinhydrochlorids. Behandelt man den Niederschlag in Wasser, so zerfällt die Verbindung zum Teil unter Abscheidung eines grünen Öls, zum Teil geht sie in Lösung. Alkalisiert man die wäßrige Lösung und schüttelt sie mit Äther aus, so hinterbleibt beim Eindampfen der ätherischen Phase eine gelbe, ölige Flüssigkeit, die nur 7.43% N enthält gegenüber 10.00% N im Ausgangsmaterial.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Herstellung der α -Aminonitrile

Die α -Aminonitrile wurden nach einem von L.HENRY (6a) angegebenen, von uns modifizierten Verfahren durch Kondensation der unten aufgeführten Aldehyde mit Aminen und Kaliumcyanid hergestellt. Die Darstellung erfolgte im Normalansatz mit folgenden Mengen:

0.5 Mol Amin werden nach Zugabe von 100 ml Eiswasser unter Eiskühlung mit 17-20proz. Salzsäure gegen Methylrot neutralisiert und in kleinen Anteilen mit 0.5 Mol Aldehyd versetzt. Zu dem Gemisch tropft man eine gesättigte Lösung von 32.5 g (= 0.5 Mol) Kaliumcyanid in eisgekühltem Wasser. Scheidet sich dabei das Nitril als Öl ab, so wird es nach dem Abtrennen und Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum destilliert; fällt es in kristalliner Form aus, so kristallisiert man es nach dem Absaugen aus Äthanol um.

Im einzelnen wurden folgende Verbindungen hergestellt:

1. α -Piperidino-acetonitril (1-Piperidino-acetonitril)

aus Formaldehyd und Piperidin.

Farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 92°C;

Ausbeute 50.8 g = 81.8% d.Th.

$C_7H_{12}N_2$ M.G. 124.1

2. α -Piperidino-propionitril (1-Piperidino-propionitril)

aus Acetaldehyd und Piperidin.

Farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 92-95°C;

Ausbeute 62.8 g = 91.0% d.Th.

$C_8H_{14}N_2$ M.G. 138.2

3. α -Piperidino-valeronitril (1-Piperidino-valeronitril)

aus Butyraldehyd und Piperidin.

Farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 110-112°C;

Ausbeute 59.8 g = 72.3% d.Th.

$C_{10}H_{18}N_2$ M.G. 166.2

4. α -Piperidino-isobutyronitril (1-Piperidino-isobutyronitril)

aus Aceton und Piperidin.

Weißer Kristalle. Fp. = 43-45°C;

Ausbeute 67.1 g = 88.4% d.Th.

$C_9H_{16}N_2$ M.G. 152.2

5. α -Piperidino- α -methyl-butyronitril (1-Methyl-1-piperidino-butyronitril)

aus Methyläthylketon und Piperidin.

Farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 110-113°C;

Ausbeute 46.8 = 56.4% d.Th.

C₁₀H₁₈N₂ M.G. 166.2

6. α -Pyrrolidino-acetonitril (1-Pyrrolidino-acetonitril)

aus Formaldehyd und Pyrrolidin

Farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 82°C;

Ausbeute 45.1 = 82.1% d.Th.

C₆H₁₀N₂ M.G. 110.1

7. α -Diäthylamino-acetonitril (1-Diäthylamino-acetonitril)

aus Formaldehyd und Diäthylamin.

Farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 60°C

Ausbeute 47.2 = 83.9% d.Th.

C₈H₁₂N₂ M.G. 112.1

8. α -Methylamino-acetonitril (1-Methylamino-acetonitril)

aus Formaldehyd und Methylamin-Lösung.

Schwach gelb gefärbtes Öl. Da es beim Destillieren verharzt, wurde auf eine Reinigung verzichtet.

9. α -Phenyl- α -diäthylamino-acetonitril (1-Phenyl-1-diäthylamino-acetonitril)

aus Benzaldehyd und Diäthylamin.

Farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 134-135°C;

Ausbeute 80.3 g = 85.3 % d.Th.

C₁₂H₁₆N₂ M.G. 188.2

10. α -(p-Methoxyphenyl)- α -diäthylamino-acetonitril (1-(4-Methoxyphenyl)-1-diäthylamino-acetonitril)

aus p-Methoxybenzaldehyd und Diäthylamin.

Schwach gelb gefärbtes Öl. Sdp.₁₃ = 166°C;

Ausbeute 87.8 g = 80.4% d.Th.

C₁₃H₁₈N₂O M.G. 218.2

11. α -Morpholino-acetonitril (1-Morpholino-acetonitril)

aus Formaldehyd und Morpholin.

Für die Bereitung von α -Morpholino-acetonitril hat sich die Methode wegen der geringen Ausbeute nicht bewährt. Die Verbindung ließ sich dagegen in guter Ausbeute nach einer von H.R.HENRY et. al. (6) beschriebenen Weise gewinnen: Der Formaldehyd (0.5 Mol) wird hierbei zunächst in die ent-

sprechende Bisulfit-Additionsverbindung übergeführt, und anschließend werden 0.5 Mol Morpholin und 0.5 Mol KCN, in Eiswasser gelöst, zugegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch unter Erwärmung langsam verfestigt. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Nitril mit Benzol extrahiert und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels als kristalliner Rückstand gewonnen.

Weißer Kristalle. $F_p = 62^\circ\text{C}$

Ausbeute 45.7 = 72.4% d.Th.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ M.G. 126.1

II. Herstellung der GRIGNARD-Reagenzien

Als GRIGNARD-Reagenzien fanden die 4 isomeren Butylmagnesiumchloride (t-, sec-, iso- und n-Butylmagnesiumchlorid) Verwendung. Zur Darstellung wurden Magnesiumspäne [†]) hohen Reinheitsgrades verwendet. Die Herstellung erfolgte im Normalansatz mit folgenden Mengen:

Man gibt in einen Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter 13.4 g (= 0.55 g-Atom) Magnesium und erwärmt es mit 5 g Alkylhalogenid in 10 ml wasserfreiem Äther. Wenn das Reaktionsgemisch sich trübt und zu sieden beginnt, fügt man weitere 200 ml Äther zu und tropft langsam 0.55 Mol Alkylhalogenid, gelöst in 65 ml Äther, hinzu. Dann wird noch 30 Minuten auf dem Wasserbad weiter erwärmt. Nach dem Filtrieren durch Glaswolle verdünnt man mit wasserfreiem Äther auf 500 ml. Von der Lösung werden 20 ml zur Bestimmung des Organmagnesiumhalogenids mit 50 ml Eiswasser hydrolysiert, mit 100 ml n/2 H_2SO_4 versetzt und nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad mit n/2 Natronlauge gegen Phenolphthalein zurücktitriert. Der sich ergebende Gehalt an RMgX dient als Grundlage für die Berechnung der bei den Umsetzungen mit α -Aminonitrilen jeweils zu verwendenden Menge GRIGNARD-Lösung.

III. Umsetzungen von α -Aminoacetonitrilen mit t-Butylmagnesiumchlorid (dimerisierende Kondensation) (vgl. Tabelle 4, S. 17)

Die Umsetzungen erfolgten jeweils im Normalansatz mit folgenden Mengen: Zu 0.4 Mol t-Butylmagnesiumchlorid, hergestellt nach Abschnitt II in 500 ml wasserfreiem Äther, tropft man unter Kühlung langsam 0.2 Mol des

[†]) Die Magnesiumspäne enthielten nach spektralanalytischen Untersuchungen außer Spuren von Eisen (0.01%) keine Verunreinigung durch andere Fremdmetalle.

gleichfalls in 200 ml Äther gelösten Aminonitrils zu und rührt zwei Stunden lang bei Zimmertemperatur. Beim Morpholinoacetonitril wurden wegen der geringen Ätherlöslichkeit 200 ml wasserfreies Benzol als Lösungsmittel benutzt. Nach Zugabe von Eiswasser trennt man die Ätherphase ab, schüttelt die wäßrige Phase dreimal mit wenig Äther aus und trocknet die vereinigten Ätherlösungen mit Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels reinigt man die zurückbleibenden Basen durch Vakuumdestillation.

Im einzelnen wurden folgende Verbindungen dargestellt:

1. 3-Amino-2.3-dipiperidinocrotonitril

aus 1-Piperidinoacetonitril.

Base: gelbliches Öl. Sdp._{0.3} = 167-169°C, das beim Erkalten kristallin erstarrt.

Weißer Kristalle; Fp = 86-87°C (aus Isopropanol)

Ausbeute 17.6 g = 70.5% d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Fp = 172-174°C u. Zers. (aus Äthanol)

$C_{14}H_{24}N_4$

M.G. Gef. (nach Rast): 245

Ber. : 248.3

Gef.: C = 68.52% H = 9.65% N = 22.42%

Ber.: C = 67.70% H = 9.74% N = 22.55%

2. 3-Amino-2.4-dipyrrolidinocrotonitril

aus 1-Pyrrolidinoacetonitril

Gewinnung über das Hydrochlorid, da sich die Base beim Destillieren zersetzt.

Base: weiße Kristalle; Fp = 59-62°C (aus Äthanol)

Hydrochlorid: weißes Pulver; Fp = 169-171°C (aus Isopropanol)

$C_{12}H_{20}N_4HCl$ (256.7); Ausbeute als Hydrochlorid = 18.2 g = 71.0% d.Th.

Gef: C = 56.75% H = 8.47% N = 21.16% Cl = 13.4%

Ber.: C = 56.10% H = 8.24% N = 21.82% Cl = 13.8%

3. 3-Amino-2.4-dimorpholinocrotonitril

aus 1-Morpholinoacetonitril.

Base: weiße Kristalle; Fp = 107-108°C (aus Äthanol)

Ausbeute 15.6 g = 61.4% d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Fp = 183°C

$C_{12}H_{20}N_4O_2$ M.G. Gef. (kryoskopisch in Benzol): 250
Ber. : 252.2

Gef.: C = 57.38 % H = 7.87% N = 22.52%

Ber.: C = 57.12% H = 7.99% N = 22.19%

4. 3-Amino-2.4-bis-diäthylaminocrotonitril

aus 1-Diäthylaminoacetonitril.

Base: gelbliches Öl. Sdp._{0.1} = 100°C

Ausbeute 17.7 g = 78.9 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Fp = 172-174°C u. Zers.

$C_{12}H_{24}N_4$ M.G. Gef. (kryoskopisch in Benzol): 220
Ber. : 224.3

Gef.: C = 64.30% H = 10.48% N = 24.95%

Ber.: C = 64.22% H = 10.71% N = 25.00%

IV. Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit Na-t-Butylat

Die Darstellung von 3-Amino-2.4-dipiperidinocrotonitril erfolgte durch Umsetzung von 1-Piperidinoacetonitril mit Na-t-Butylat mit folgenden Mengen:

Zu einer Suspension von Natrium in Toluol - hergestellt durch kräftiges Durchmischen von 4.6 g (0.2 g-Atom) geschmolzenem Natrium in 100 ml Toluol bei 100°C mit Hilfe eines Vibro-Mischers - werden tropfenweise 17.4 g (0.2 Mol) t-Butylalkohol unter starkem Rühren bei 60-70°C Reaktionstemperatur zugefügt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wird das gelartige Reaktionsgemisch 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Anschließend tropft man unter Rühren 31 g (0.25 Mol) 1-Piperidinoacetonitril zu und kocht eine Stunde lang am Rückflußkühler. Das Reaktionsgemisch färbt sich hierbei rot. Nach Abkühlen und Zusatz von 100 ml Wasser wird das Toluol abgetrennt; die wäßrige Phase wird mehrmals mit Toluol ausgeschüttelt. Die getrockneten Toluollösungen werden vereinigt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird im Vakuum fraktioniert destilliert.

1. Fraktion: 1-Piperidinoacetonitril Sdp.₁₅ = 92°C

Ausbeute 15.6 g = 50.1% d.Th.

2. Fraktion: 3-Amino-2,4-dipiperidinocrotononitril

Sdp._{0.3} = 167-169°C.

Ausbeute 6.2 g = 19,4% d.Th.

3. Harz: Ausbeute 9.2 g.

V. Untersuchungen der gasförmigen Nebenprodukte bei den Umsetzungen von α -Piperidinoacetonitrilen mit t-Butylmagnesiumchlorid
(Tabelle 5 und 12, Seite 18 und 56)

1) Gewinnung der gasförmigen Nebenprodukte

Die Gewinnung der gasförmigen Nebenprodukte aus den Umsetzungen der α -Piperidinoacetonitrile mit t-Butylmagnesiumchlorid erfolgte mittels der in Abbildung 5 wiedergegebenen Apparatur:

Sie besteht aus einem Dreihalskolben R, der mit einem KPG-Rührer A, einem Rückflußkühler K und einem Tropftrichter T versehen ist. Die oberen Öffnungen von Kühler und Tropftrichter sind zum Druckausgleich bei der Zugabe des GRIGNARD-Reagenzes durch ein Dreiwegerohr D miteinander verbunden, dessen dritter Schenkel über die mit Eis-Wasser gekühlte Falle F (zur Abscheidung nicht kondensierten Ätherdampfes) zum Meßrohr M führt. Ihm schließt sich das Niveaugefäß N an. Das Meßrohr enthält gesättigte Kochsalz-Lösung als Sperrflüssigkeit.

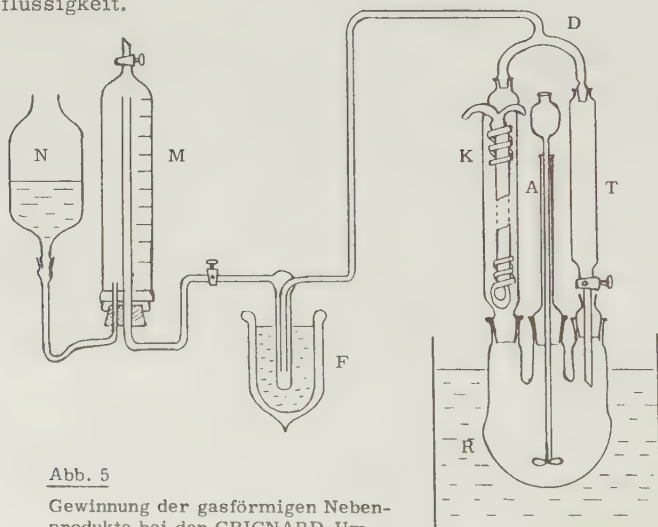


Abb. 5

Gewinnung der gasförmigen Nebenprodukte bei den GRIGNARD-Umsetzungen von α -Piperidinoacetonitrilen

Zur Gewinnung der Gase läßt man im Dreihalskolben zum α -Piperidinoacetonitril die ätherische t-Butylmagnesiumchloridlösung unter Rühren zufließen. Die Gasentwicklung tritt spontan ein und führt zu einer Verdrängung von Wasser aus dem Meßrohr. Der Versuch ist beendet, wenn sich der Flüssigkeitsspiegel im Meßrohr nicht mehr ändert. Die entwickelte Gasmenge (in Mol) ergibt sich aus der Differenz der verdrängten Sperrflüssigkeit (in ml) im Hauptversuch (H) und in einem Blindversuch (B) ⁺ nach Reduktion des Gasvolumens auf Normalbedingungen:

$$m = \frac{(H-B) \cdot (p-p_w) T_0}{V_0 \cdot p_0 \cdot T} \text{ (Mol);}$$

Hier bedeutet p den Barometerstand (Torr) und p_w den Partialdruck des Wasserdampfes über der Sperrflüssigkeit (Torr), T die absolute Temperatur (°Kelwin), während für T_0 , p_0 und V_0 die Normalwerte ($T_0 = 273^\circ\text{K}$; $p_0 = 760$ Torr, $V_0 = 22415$ ml) einzusetzen sind. Die Meßergebnisse sind in Tabelle 12 (S. 56) wiedergegeben.

2. Gaschromatographische Trennung und Identifizierung der gasförmigen Nebenprodukte

Die Identifizierung der gasförmigen Nebenprodukte Isobutan und Isobutylen bei der Umsetzung von α -Piperidinoacetonitrilen mit t-Butylmagnesiumchlorid (Tabelle 5 u. 12, S. 18 und 56) erfolgte auf gaschromatographischem Wege und wurde im Gaschromatographen Beckmann GC2 mittels Benzylätherkolonne (30% auf Firebrick, C-22.42/60 mesh; Länge 3.60 m) bei 40°C (Detektorstrom 250 mA) mit Wasserstoff als Trägergas bei 1,1 atü durchgeführt. Die erhaltenen Gaschromatogramme sind in Abb. 6 (S. 57) wiedergegeben.

Das Gaschromatogramm der Umsetzungsprodukte aus α -Piperidinoacetonitril und t-Butylmagnesiumchlorid (Abb. 6 S. 57) weist neben der Luftbande nur noch eine Bande auf, die für Isobutan typisch ist (Vergleich mit reinem Isobutan aus t-Butylmagnesiumchlorid und Wasser). In den Chromatogrammen

⁺) Durch den Blindversuch findet die Vermehrung des Ätherdampfes Berücksichtigung, die durch Verdampfen von Lösungsmittel bei der Überführung der GRIGNARD-Lösung in das erwärmte Reaktionsgefäß R eintritt. Blinde Überführungsversuche mit gleichen Mengen reinen Äthers und GRIGNARD-Lösung bzw. Nitril-Lösung ergaben in Meßrohr M gleiche Änderungen des Flüssigkeitsniveaus, entsprechend der Vermehrung des Ätherdampfes im Reaktionsgefäß R.

Tabelle 1: Die Bestimmung der Menge an gasförmigem Nebenprodukt Isobutan bei der Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit t-Butylmagnesiumchlorid in unterschiedlichem Mengenverhältnis (vgl. Tabelle 5, S. 18)

Versuchsanordnung: vgl. S. 54

Reaktionsfolge: Die GRIGNARD-Lösung in Äther (0,1 Mol in 125 ml Äther) wurde der Mischung von α -Piperidinoacetonitril in Äther (50 ml Äther zu 0,1 Mol Nitril) bei Zimmertemperatur zugesetzt
Gasmenge im Blindversuch B = 120 ml +)

Vorlagen		Gasvolumen +)					Reduz. Gasvolumen bzw. Gasmenge während der Umsetzung		
t-Butylmagnesiumchlorid Mol	α -Piperidinoacetonitril Mol	während der Umsetzung		nach Hydrolyse des Umsetzungsproduktes		Hauptversuch H	nach Hydrolyse des Umsetzungsproduktes		nach Hydrolyse des Umsetzungsproduktes
		Hauptversuch H	korrig. H - B	Vol. Mittel	korrig. H - B		Vol. Mittel	ml ++)	
0.2	0.1	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml ++)	Mol
		1410	1290		3900	3780			
		1400	1280	1293	3930	3810	3797	1219	0.054
0.1	0.1	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml ++)	Mol
		1430	1310		3920	3800			
		1390	1270	1283	1410	1290	1303	1090	0.049
0.05	0.1	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml ++)	Mol
		1400	1280		1440	1320			
		1420	1300	1283	1420	1300	1303	527	0.023
0.05	0.1	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml ++)	Mol
		740	620	620	770	650	667	596	0.026
		760	640	620	780	680	667		
		720	600	600	790	670			

+)

 Die Messungen erfolgten bei 707 Torr, 22°C

++) Auf Normalmengen reduzierte Gasvolumina

der aus α -Piperidinopropionitril bzw. α -Piperidinomethyläthylacetonitril entstandenen Gase fanden sich dagegen neben der ersten durch Luft veranlaßten Bande noch zwei weitere, eng beieinander liegende, aber gut getrennte Banden, von denen die eine zum Isobutan, die andere zum Isobuten gehört.

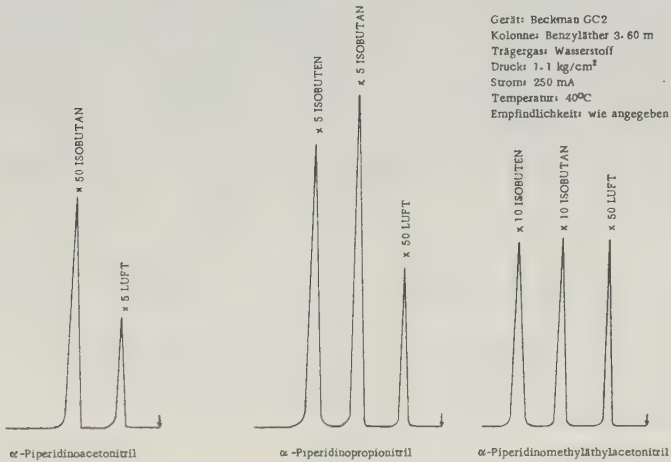


Abb. 6 Gaschromatogramme der gasförmigen Nebenprodukte bei den Umsetzungen von α -Piperidinoacetonitril mit *t*-Butylmagnesiumchlorid

VI. Umsetzungen von α -Piperidinoacetonitrilen mit den isomeren Butylmagnesiumchloriden (vgl. Tabelle 2 und 3, S. 8-10)

In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben werden zu 0.4 Mol der in üblicher Weise vorbereiteten GRIGNARD-Lösung in 500 ml Äther (vgl. Abschnitt II, S. 51) 0.2 Mol eines α -Piperidinoacetonitrils, in 200 ml wasserfreiem Äther gelöst, langsam zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur versetzt man das Reaktionsgemisch mit Eiswasser, trennt die ätherische Phase ab, bringt die zurückbleibende Masse mit 20proz. Eisessig zur Lösung und stellt die Lösung mit 15proz. Ammoniak auf pH 11 ein. Nach dreimaligem Ausschütteln mit 100 ml Äther trocknet man die vereinigten Ätherlösungen mit Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Die zurückbleibenden Basen werden durch Vakuumdestillation abgetrennt.

Im einzelnen wurden folgende Verbindungen dargestellt:

a) Adduktbildung

1. 1-Piperidinohexan-2-on (n-Butyl-piperidinomethylketon)

aus α -Piperidinoacetonitril und n-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 120°C;

Ausbeute 23.5 g = 64.2% d.Th.

C₁₁H₂₁NO (183.28)

Gef.: C = 72.71% H = 11.71% N = 7.98%

Ber.: C = 72.13% H = 11.54% N = 7.69%

2. 1-Piperidino-4-methylpentan-2-on (Isobutyl-piperidinomethylketon)

aus α -Piperidinoacetonitril und Isobutylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 110-113°C;

Ausbeute 14.2 g = 38.8% d.Th.

C₁₁H₂₁NO (183.28)

Gef.: C = 72.63% H = 11.57% N = 7.71%

Ber.: C = 72.13% H = 11.54% N = 7.69%

3. 1-Piperidino-3-methylpentan-2-on (sec-Butyl-piperidinomethylketon)

aus α -Piperidinoacetonitril und sec-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 116-118°C;

Ausbeute 6.5 g = 17.7% d.Th.

$C_{11}H_{21}NO$ (183.28)

Gef.: C = 72.48% H = 11.61% N = 7.78%

Ber.: C = 72.13% H = 11.54% N = 7.69%

b) GRIGNARD-Austauschverbindungen

4. 2-Piperidinohexan

aus α -Piperidinopropionitril und n-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 92-93°C;

Ausbeute 26.7 g = 78.8% d.Th.

Hydrochlorid: weißes kristallines Pulver, Fp = 163°C (aus Dimethylglykol)

$C_{11}H_{23}N$ (169.30)

Gef.: C = 78.04% H = 13.50% N = 8.50%

Ber.: C = 78.03% H = 13.69% N = 8.27%

5. 2-Piperidino-4-methylpentan

aus α -Piperidinopropionitril und Isobutylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 88°C;

Ausbeute 25.8 g = 76.3% d.Th.

Hydrochlorid: weißes kristallines Pulver, Fp. = 182-184°C (aus Dimethylglykol)

$C_{11}H_{23}NHC1$ (205.86)

Gef.: C = 64.04% H = 11.56% N = 6.72%

Ber.: C = 64.17% H = 11.75% N = 6.80%

6. 2-Piperidino-3,3-dimethylbutan

aus α -Piperidinopropionitril und t-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 82°C;

Ausbeute 3.1 g = 9.1% d.Th.

$C_{11}H_{23}N$ (169.30)

Gef.: C = 77.87% H = 13.34% N = 8.73%

Ber.: C = 78.03% H = 13.69% N = 8.27%

7. 4-Piperidinooctan

aus α -Piperidinovaleronitril und n-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 105°C;

Ausbeute 29.6 g = 75.1% d.Th.

$C_{13}H_{27}N$ (197.35)

Gef.: C = 79.10% H = 13.65% N = 7.15%

Ber.: C = 79.11% H = 13.74% N = 7.09%

8. 4-Piperidino-6-methylheptan

aus α -Piperidinovaleronitril und Isobutylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 104°C;

Ausbeute 28.8 g = 73.0% d.Th.

Hydrochlorid: weißes kristallines Pulver, Fp. = 168°C; (aus Dimethylglykol)

$C_{13}H_{27}N \cdot HCl$ (233.88)

Gef.: C = 66.75% H = 11.77% N = 6.07%

Ber.: C = 66.75% H = 12.06% N = 5.98%

9. 4-Piperidino-5-dimethylhexan

aus α -Piperidinovaleronitril und t-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 100°C;

Ausbeute 2.8 g = 7.1% d.Th.

$C_{13}H_{27}N$ (197.35)

Gef.: C = 79.23% H = 13.81% N = 7.37%

Ber.: C = 79.11% H = 13.74% N = 7.09%

10. 2-Piperidino-2-methylhexan

aus α -Piperidino-isovaleronitril und n-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 94°C;

Ausbeute 25.6 g = 69.9% d.Th.

$C_{12}H_{25}N$ (183.32)

Gef.: C = 78.53% H = 13.82% N = 7.71%

Ber.: C = 78.61% H = 13.74% N = 7.64%

11. 2-Piperidino-2.4-dimethylpentan

aus α -Piperidino-isovaleronitril und Isobutylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 94°C;

Ausbeute 26.1 g = 71.3%

Hydrochlorid: weißes kristallines Pulver, Fp. = 186°C (aus Dimethylglykol)

$C_{12}H_{25}N \cdot HCl$ (219.79)

Gef.: C = 65.43% H = 12.01% N = 6.37%

Ber.: C = 65.57% H = 11.92% N = 6.47%

12. 3-Piperidino-3-methylheptan

aus α -Piperidino-methyläthylacetonitril und n-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl Sdp.₁₃ = 110-112°C;

Ausbeute 37.5 g = 95.1% d.Th.

$C_{13}H_{27}N$ (197.35)

Gef.: C = 78.85% H = 13.71% N = 7.38%

Ber.: C = 79.11% H = 13.74% N = 7.09%

13. 3-Piperidino-3,5-dimethylhexan

aus α -Piperidino-methyläthylacetonitril und Isobutylmagnesiumchlorid

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 110°C;

Ausbeute 36.8 g = 92.9% d.Th.

Hydrochlorid: weißes kristallines Pulver, Fp = 139°C; (aus Dimethylglykol).

$C_{13}H_{27}NHCl$ (233.88)

Gef.: C = 66.87% H = 11.94% N = 5.88%

Ber.: C = 66.75% H = 12.06% N = 5.98%

c) Wasserstoff-Austauschverbindungen

14. 1-Piperidinoäthan

aus α -Piperidinopropionitril (a) mit t-Butylmagnesiumchlorid und (b) mit sec.-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₂₀ = 40°C;

Ausbeute mit t- C_4H_9MgCl = 7.0 g = 30.9% d.Th.

sec.- C_4H_9MgCl = 2.3 g = 10.1% d.Th.

$C_7H_{15}N$ M.G. 113.19

15. 1-Piperidinobutan

aus α -Piperidinovaleronitril und t-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 62°C;

Ausbeute 19.4 g = 68.8% d.Th.

$C_9H_{19}N$ M.G. 141.25

16. 2-Piperidinopropan

aus α -Piperidino-isobutyronitril und t-Butylmagnesiumchlorid.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 42°C;

Ausbeute 25.4 g = 68.9% d.Th.

$C_8H_{17}N$ M.G. 127.22

17. 2-Piperidinobutan

aus α -Piperidino-methyläthylacetonitril und t-Butylmagnesiumchlorid

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 54°C;

Ausbeute 26.0 g = 92.2% d.Th.

$C_9H_{19}N$ M.G. 141.25

d) Dimere Austauschverbindung

18. 2,3-Dipiperidinobutan

aus α -Piperidinopropionitril (a) mit t-, (b) mit sec-, (c) mit iso- und (d) mit n-Butylmagnesiumchloriden

Base: schwach gelbliches Öl. Sdp.₁₅ = 148°C;

Ausbeute mit t-C ₄ H ₉ MgCl	7.1 g = 31.9% d.Th.
sec-C ₄ H ₉ MgCl	5.0 g = 22.5% d.Th.
iso-C ₄ H ₉ MgCl	2.5 g = 11.2% d.Th.
n-C ₄ H ₉ MgCl	0.8 g = 3.7% d.Th.

VII. Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit n-Butylmagnesiumchlorid
(vgl. Tabelle 6 S.21)

0.15 Mol (= 18.6 g) α -Piperidinoacetonitril, mit 150 ml wasserfreiem Äther verdünnt, werden einmal mit 0.15 Mol n-Butylmagnesiumchlorid in 250 ml Äther (Molverhältnisse α -Piperidinoacetonitril : GRIGNARD-Reagenz 1:1) und ein anderes Mal mit 0.3 Mol n-Butylmagnesiumchlorid in 500 ml Äther (Molverhältnisse 1:2) in der Reihenfolge der Reagenzzugabe, die unten angegeben ist, zur Reaktion gebracht. Die Umsetzungen werden entweder nach Beendigung der Reagenzzugabe oder nach zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur nach Abschnitt VI (S.58) aufgearbeitet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 (S.63) wiedergegeben.

Tabelle 13 Umsetzung von α -Piperidinoacetonitril mit n-Butylmagnesiumchlorid (vgl. Tabelle 6 S. 21)
Versuchsansatz: vgl. S. 62

Molverhältnis von GRIGNARD-Reagenz : α -Piperidinoacetonitril	Reaktions- dauer	Zurückgewonnenes α -Aminonitril		Ausbeute		Dimeres Kondensations- produkt	
		g	Val %	g	Val %	g	Val %
Zugabe von GRIGNARD-Reagenz zum α -Piperidinoacetonitril							
1 : 1	20 Min.	10.7	57.8	1.4	5.1	6.5	34.8
1 : 1	2 Stdn.	6.0	32.2	6.0	21.8	8.0	43.0
2 : 1	20 Min.	6.0	32.2	6.5	24.0	7.9	42.4
2 : 1	2 Stdn.	-	-	15.1	55.2	8.0	43.0
Zugabe von α -Piperidinoacetonitril zum GRIGNARD-Reagenz							
1 : 1	20 Min.	6.3	34.1	6.2	22.8	8.1	43.5
1 : 1	2 Stdn.	1.8	9.7	12.1	44.0	8.1	43.5
1 : 2	20 Min.	1.2	6.4	16.4	59.7	5.6	30.4
1 : 2	2 Stdn.	-	-	18.9	68.8	4.1	27.6

VIII. Umsetzungen von α -Aminonitrilen mit metallischem Natrium in Toluol

In einem mit Vibro-Mischer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben auf einem Heizpilz werden 0.75 g-Atom (= 17.2 g) metallisches Natrium in 250 ml getrocknetem und siedendem Toluol geschmolzen und fein dispergiert. Zu dem fein verteilten Natrium werden 0.75 Mol α -Aminonitril, in 250 ml heißem Toluol gelöst, langsam unter Vibrieren zugetropft. Es entsteht sofort eine tiefbraune bis rotbraune Färbung, und das Natrium löst sich innerhalb von 1 bis 2 Stunden vollständig auf. Gleichzeitig erhöht sich die Viskosität der Lösung deutlich, und beim Erkalten nimmt das Reaktionsgemisch gelartige Beschaffenheit an. Nach vierstündigem Vibrieren bei 120°C wird die gelbgefärbte Lösung nach dem Erkalten mit 50 ml Äthanol versetzt und zweimal mit 500 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Toluol-Lösung wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels werden die zurückgebliebenen Basen durch Vakuumdestillation gereinigt.

Im einzelnen wurden folgende Umsetzungen durchgeführt.

(a) Umsetzungen von α -Piperidinoacetonitrilen mit metallischem Natrium
(vgl. Tabelle 7, S. 32)

Es wurden folgende Verbindungen dargestellt:

Wasserstoff-Austauschprodukte

1. 1-Piperidinoäthan

aus α -Piperidinopropionitril und Natrium.

Base: farbloses Öl. Sdp.₂₀ = 40°C;

Ausbeute 36,8 g = 43.4% d.Th.

C₇H₁₅N M.G. 113.19

2. 1-Piperidinobutan

aus α -Piperidinovaleronitril und Natrium.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 62°C;

Ausbeute 44,6 g = 42.1% d.Th.

C₉H₁₉N M.G. 141.25

3. 2-Piperidinopropan

aus α -Piperidino-isobutyronitril und Natrium.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₅ = 42°C;

Ausbeute 49,6 g = 51.9% d.Th.

C₈H₁₇N M.G. 127.22

4. 2-Piperidinobutan

aus α -Piperidino-methyläthylacetonitril und Natrium.

Base: farbloses Öl. Sdp.₁₃ = 54°C;

Ausbeute 37.5 g = 54.3% d.Th.

C₉H₁₉N M.G. 141.25

Dimere Austauschprodukte (tertiäre Äthylendiamine)

5. 2.3-Dipiperidinobutan

aus α -Piperidinopropionitril und Natrium.

Base: schwach gelbliches Öl. Sdp.₁₅ = 148-149°C;

Ausbeute 18.5 g = 21.8% d.Th.

C₁₄H₂₈N₂ (224.38)

6. 4.5-Dipiperidinoctan

aus α -Piperidinovaleronitril und Natrium.

Base: schwach gelbliches Öl. Sdp.₁₅ = 173-175°C;

Ausbeute 22.3 g = 21.2% d.Th.

C₁₈H₃₆N₂ (280.48)

Gef.: C = 77.47% H = 12.77% N = 10.24%

Ber.: C = 77.07% H = 12.93% N = 9.98%

7. 2.3-Dipiperidino-2,3-dimethylbutan

aus α -Piperidino-isobutyronitril und Natrium.

Base: gelbliches Öl. Sdp._{0.4} = 110-113°C;

Ausbeute 7.4 g = 7.8% d.Th.

C₁₆H₃₂N₂ (252.43)

Gef.: C = 75.87% H = 12.61% N = 11.22%

Ber.: C = 76.12% H = 12.77% N = 11.09%

8. 3.4-Dipiperidino-3,4-dimethylhexan

aus α -Piperidino-methyläthylacetonitril und Natrium.

Base: gelbliches Öl. Sdp._{0.7} = 152°C;

Ausbeute 7.6 g = 7.2% d.Th.

C₁₈H₃₆N₂ (280.48)

Gef.: C = 77.20% H = 12.41% N = 10.13%

Ber.: C = 77.07% H = 12.93% N = 9.98%

(b) Umsetzungen von α -Aryl- α -diäthylaminoacetonitrilen mit metallischem Natrium (vgl. Tabelle 8, S. 33)

Die Umsetzungen erfolgten gleichfalls nach den Angaben des Abschnittes VIII (S. 64).

1. Beim α -Phenyl- α -diäthylaminoacetonitril wurden folgende Fraktionen erhalten:

- α) 1. Fraktion: Phenyl-diäthylaminomethan (Wasserstoff-Austauschprodukt),
 $\text{Sdp}_{16} = 85-87^\circ\text{C}$
 Ausbeute 47.9 g = 39.2% d.Th.
 Farbloses Öl $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}$ M.G. 163.25
- β) 2. Fraktion: $\text{Sdp}_{0.4} = 140^\circ\text{C}$
 Ausbeute 54.3 g

Zusammensetzung von Fraktion 2. aus wiederholten Umsetzungen:

C	H	N
81.09%	8.25%	6.03%
81.00%	8.36%	7.53%
80.98%	8.56%	7.31%
82.22%	8.45%	6.57%

γ) Harz: 8.2 g = 5.8% d.Th.

2. Beim α -p-Methoxyphenyl- α -diäthylaminoacetonitril wurden folgende Fraktionen erhalten:

- α) 1. Fraktion: p-Methoxyphenyl-diäthylaminomethan (Wasserstoff-Austauschprodukt), farbloses Öl.
 $\text{Sdp}_{15} = 126^\circ\text{C}$;
 Ausbeute 56.2 g = 38.7% d.Th.
 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$ M.G. 193.28
- β) 2. Fraktion: $\text{Sdp}_{0.3} = 180-186^\circ\text{C}$;
 Ausbeute 75.3 g
- γ) Harz: 9.7 g = 5.9% d.Th.

Zusammensetzung der 2. Fraktion aus mehreren Umsetzungen:

C	H	N	O
75.27%	8.26%	5.61%	10.86 %
75.17%	8.16%	5.34%	11.33 %
73.77%	7.35%	3.78%	15.10 %

Die 2.Fraktion ist feuchtigkeitsempfindlich und wird schon durch die Luftfeuchtigkeit zersetzt. Beim Stehen im offenen oder luftundichten Gefäß scheiden sich aus dem flüssigen Rohprodukt allmählich nadelförmige Kristalle ab. Sie wurden abgenutscht und nach dem Umkristallisieren aus Äthanol als Desoxy-p.p'-anisoïn identifiziert.

Schmelzpunkt (112-113°C nach Kofler) und eutektische Schmelztemperatur (89°C mit Acetalid) stimmten mit den entsprechenden Werten von authentischem, aus Äthanol umkristallisierten Desoxy-p.p'-anisoïn (FLUKA) überein. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

$C_{16}H_{16}O_3$ M.G. = 256.28

	C	H	O
Gef.:	75.16%	6.83%	18.46%
Ber.:	74.98%	6.29%	18.73%

Auch die IR-Spektren beider Produkte (vgl. Abb. 7) lassen keine Unterschiede hinsichtlich Bandenzahl und Bandenlage erkennen.

c. Nachweis und Bestimmung von Piperidin aus der Umsetzung von α -Piperidinovaleronitril mit metallischem Natrium in Toluol
(vgl. Tabelle 9, S. 34)

Die Umsetzung erfolgte, wie auf S. 64 beschrieben. Jedoch wurde die Reaktionslösung nach Beendigung des vierstündigen Vibrierens nicht mit Wasser ausgeschüttelt, sondern zur Abtrennung des abgespaltenen Piperidins am absteigenden Kühler destilliert. Das Destillat wurde mit Toluol auf 500 ml verdünnt.

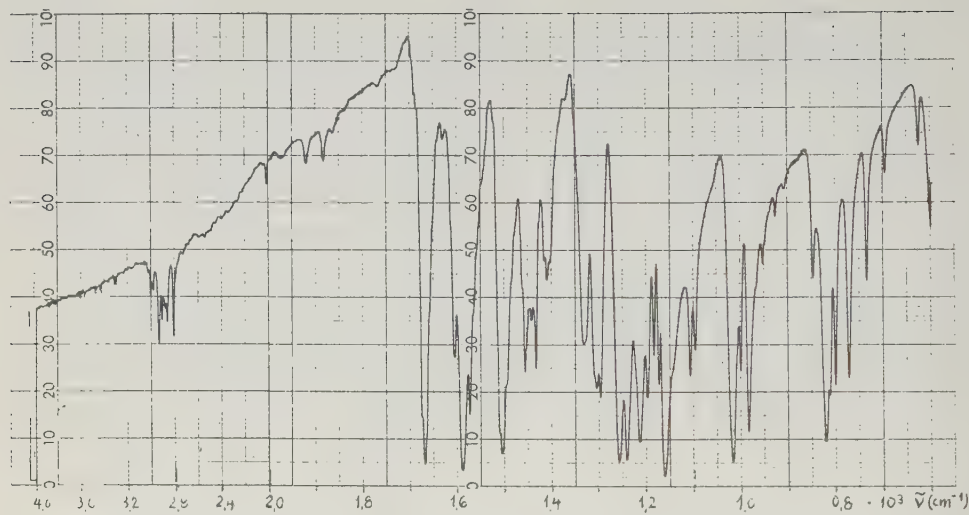


Abb. 7 a IR-Spektrum von authentischem Desoxy-p, p -anisoïn (Firma Fluka)

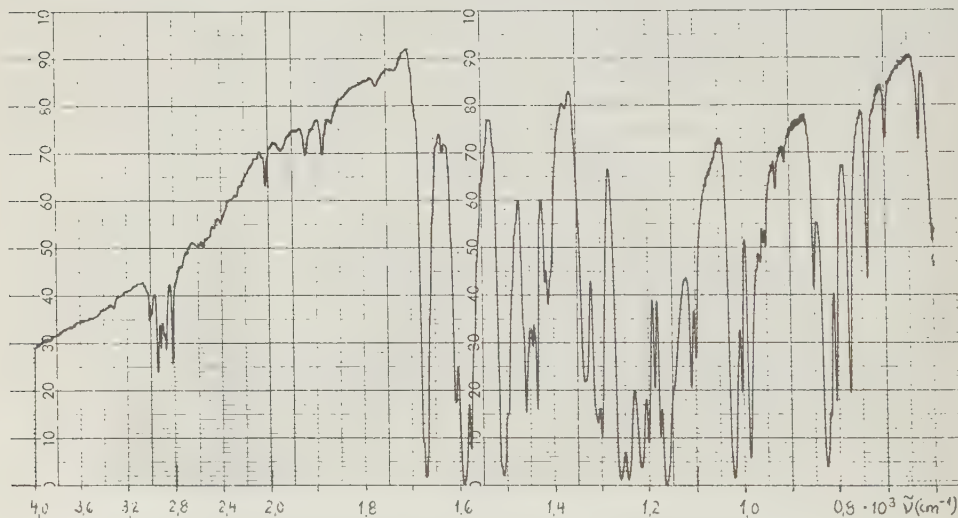


Abb. 7 b IR-Spektrum von den Kristallen, die sich aus der zwischen 180-186°C (0.3 Torr) siedenden Fraktion bei der Umsetzung von α -(p'-Methoxyphenyl)- α -diaminoacetonitril mit Natrium beim Stehen abscheiden.

α) Identifizierung des Piperidins

50 ml des verdünnten Destillates schieden mit alkoholischer Pikrinsäurelösung einen gelben, kristallinen Niederschlag von Piperidinpikrat ab, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Nadeln bildete (Schmp. 152°C nach Kofler)

β) Bestimmung des Piperidins

Das Piperidin wurde alkalimetrisch bestimmt, indem man 10 ml Toluollösung mit 50 ml 0.1n HCl ausschüttelte und die überschüssige Säure der wäßrigen Phase mit 0.1n NaOH gegen Phenolphthalein zurücktitrierte.

Vorlage an 0.1n HCl	50.00 ml
<u>Verbrauch an 0.1n NaOH (Rücktitration)</u>	<u>20.05 ml</u>
Verbrauch an 0.1n HCl	29.95 ml

Daraus ergaben sich 0.15 Mol Piperidin/500 ml Lösung, entsprechend 20 Val%, berechnet auf eine Vorlage von 0.75 Mol α -Piperidinovaleronitril.

IX. Umsetzung von α -Piperidinovaleronitril mit metallischem Natrium in flüssigem Ammoniak (vgl. Tabelle 10, S. 40)

Zu 0.75 g-Atom Natrium (= 17.2 g), gelöst in 400 ml flüssigem Ammoniak, werden 0.75 Mol (= 124.6 g) α -Piperidinovaleronitril langsam zugetropft. Nach 6stündigem Rühren unter Kühlung mit Trockeneis/Aceton (etwa -60°C) läßt man ohne weitere Kühlung innerhalb 5 Stunden 150 ml wasserfreien Äthers zutropfen. Hierbei dunstet die Hauptmenge des Ammoniaks ab. Nach Hydrolyse mit Eiswasser und Trocknen der ätherischen Phase mit Natriumsulfat wird der Äther und das restliche Ammoniak abgedampft und schließlich der verbleibende Rückstand durch Destillation gereinigt.

Es wurden folgende Fraktionen gewonnen:

1. Fraktion: Sdp.₁₅ = 64°C; farbloses Öl.
1-Piperidinobutan (Wasserstoff-Austauschprodukt)
Ausbeute 50.2 g = 47.4% d.Th.
2. Fraktion Sdp.₁₃ = 110°C; farbloses Öl.
 α -Piperidinovaleronitril,
Ausbeute 42.0 g = 33.6% d.Th.
3. Harz: Ausbeute 7.3 g = 5.8%

D. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer ausgedehnten Forschungsaufgabe über die Zusammenhänge zwischen der ganglioplegischen Wirkung und der chemischen Konstitution verzweigter Amine war es der Zweck der vorliegenden Arbeit, Wege zur synthetischen Herstellung von stark verzweigten Mono- und Diaminen aufzufinden. Das Augenmerk wurde dabei besonders auf Piperidinabkömmlinge mit stark verzweigten Substituenten am Stickstoff gerichtet. Gerade solche Verbindungen versprechen nach bisherigen Erfahrungen gute Aussichten auf einen tieferen Einblick in die Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung der Ganglioplegika.

Da die trivialen Verfahren zur Gewinnung tertiärer Amine bei stark verzweigten Produkten nur unbefriedigende Ergebnisse liefern, wurde in der vorliegenden Arbeit geprüft, ob die Gewinnung von verzweigten Mono- und Dipiperidinderivaten oder ähnlichen Verbindungen durch Umsetzung von geeigneten α -Aminonitrilen mit GRIGNARD-Verbindungen oder mit metallischem Natrium möglich ist.

Die Reaktionen zwischen α -Aminonitrilen und GRIGNARD-Verbindungen können sehr verschiedenartig verlaufen. Bei den Umsetzungen von α -Piperidinoacetonitril und seinen α -alkylsubstituierten Homologen mit isomeren Butylmagnesiumhalogeniden beobachtet man fünf verschiedene Reaktionsarten:

- 1) Adduktbildung
- 2) Dimerisierende Kondensation
- 3) GRIGNARD-Austausch (Transaminoalkylierung)
- 4) Wasserstoff-Austausch
- 5) Dimerisierender Austausch

Diese Reaktionsabläufe wurden hinsichtlich ihrer Mechanismen und ihrer Abhängigkeit von dem sterischen Bau der Reaktionspartner eingehend untersucht. Besondere Aufmerksamkeit erfuhr dabei die dimerisierende Kondensation des α -Piperidino- und anderer α -Aminoacetonitrile. Diese bisher nicht bekannte Reaktionsweise, die als eine gekoppelte ZEREWITINOW-Reaktion und GRIGNARD-Adduktbildung anzusehen ist, führt zu 2.3.4-Triamino-crotononitrilderivaten mit primärer Aminogruppe am C_2 -Atom. Sie hat allgemeinere Bedeutung und tritt immer ein, wenn das Nitril in α -Stellung zum $C \equiv N$ eine tertiäre Aminogruppe und zwei bewegliche Wasserstoff-Atome enthält. Bedeutungsvoll ist der enge Zusammenhang der dimerisierenden Kondensation

mit dem Bau der organischen Komponente des GRIGNARD-Reagenzes. Die Reaktion tritt umso stärker in Erscheinung, je verzweigter die GRIGNARD-Verbindung ist. t-Butylmagnesiumchlorid liefert ausschließlich dimeres Kondensationsprodukt, die weniger oder nicht verzweigten GRIGNARD-Reagenzien (sec-, iso- bzw. n-Butylmagnesiumchlorid) führen dagegen in zunehmendem Maße zur Adduktbildung an der $C\equiv N$ -Gruppe.

Auch bei den übrigen drei Reaktionsarten (GRIGNARD-Austausch; Wasserstoff-Austausch und dimerisierender Austausch) kommt den sterischen Eigenschaften der beteiligten Reaktionskomponenten hohe Bedeutung zu. GRIGNARD-Austausch, d.h. Austausch der $C\equiv N$ -Gruppe des Aminonitrils gegen den organischen Rest der GRIGNARD-Verbindungen wird bei Umsetzungen von nicht oder schwach verzweigten GRIGNARD-Reagenzien (n- und iso-Butylmagnesiumchlorid) mit α -alkylsubstituierten Piperidinoacetonitrilen beobachtet, die höchstens ein bewegliches Wasserstoffatom am α -C-Atom tragen, während sich der Wasserstoff-Austausch fast ausschließlich bei den Umsetzungen mit t-Butylmagnesiumchlorid findet, da die Einführung des stark verzweigten, sperrigen t-Butylrestes in den $C\equiv N$ -freien Rest des Aminonitrils offenbar sterisch stark behindert ist.

Der dimerisierende Austausch liefert Diaminoverbindungen (Äthylendiaminderivate). Er wird nur bei dem relativ schwach verzweigten α -Piperidinopropionitril beobachtet, aber durch zunehmende Verzweigung der GRIGNARD-Komponente günstig beeinflusst.

Die Herstellung stärker verzweigter Diaminoverbindungen gelingt durch Umsetzung von α -Aminonitrilen mit metallischem Natrium in Toluol. Sowohl α -alkyl- als auch α -arylsubstituierte α -Aminonitrile liefern hierbei durch dimerisierenden Austausch verzweigte Äthylendiamine neben beträchtlichen Mengen Monoamine, die durch Wasserstoff-Austausch entstehen. Bemerkenswert ist die sehr unterschiedliche Beständigkeit der aufgefundenen Diaminoverbindungen. Während 3.4-Dipiperidino-3,4-dimethylhexan aus α -Piperidino-methyläthylacetonitril und andere α, α' -alkylsubstituierte Dipiperidinoäthane sich ohne Schwierigkeiten herstellen lassen, sind die aus aromatisch substituierten α -Aminonitrilen entstehenden Reaktionsprodukte so zersetzlich, daß es nicht gelingt, sie in reinem Zustand zu isolieren. Die Zersetzungen kommen durch hydrolytische oder vielleicht auch alkoholytische Desaminierung zustande.

E. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ACHESON, G.H. und G.K.MOE J.Pharmacol. 87, 220 (1946)
- (2) BURN, J.H. und H.H.DALE J.Pharmacol. 6, 417 (1915)
- (3) BEUTEL, R. Dissertation, Universität München 1964
- (4) BRUYLANTS, A. Bull.Soc.Chim.Belg. 33, 467 (1924)
- (5) HAMMER, C.F. und R.A.HINES J.Amer.chem.Soc. 77, 3649 (1955)
- (6) HENZE, H.R., G.L.SUTHERLAND
und G.B.ROBERTS J.Amer.chem.Soc. 79, 6230 (1957)
- (6a) HENRY, L. Bull.Acad.Roy.Belg. (XXVIII), 259 (1894)
- (7) JORDAN, E. Arch.exper.Path.Pharmak. 8, 15 (1878)
- (8) KITSON, R.E. und N.E.GRIFFITH Anal.chem. 24, 334 (1952)
- (8a) KUFFNER, F. und W.KOECHLIN Mh.Chem. 93, 476 (1962)
- (9) LEE, G.E., W.R.WRAGG,
S.J.CORNE, N.D.EDGE und
H.W.READING Nature 181, 1717 (1958)
- (10) ROBINSON, G.M. und
R.ROBINSON J.chem.Soc. (London) 123, 532 (1923)
- (11) SPINKS, A. und E.H.P.YOUNG Nature 181, 1397 (1958)
- (12) THIES, H. und H.SCHÖNEN-
BERGER Chem.Ber. 89, 1918 (1956)
- (13) THIES, H. und H.SCHÖNEN-
BERGER Arch.Pharmaz.Ber.dtsch.pharmaz.
Ges. 289, 409 (1956)
- (14) THIES, H., H.SCHÖNEN-
BERGER und K.H.BAUER Arch.Pharmaz.Ber.dtsch.pharmaz.
Ges. 291, 248 (1958)
- (15) THIES, H., H.SCHÖNEN-
BERGER und K.BORAH Naturwissenschaften 46, 378 (1959)
- (16) THOMPSON, Th. und
Th.STEVENS J.chem.Soc. 1932, 2607
- (17) WINBURY, M.M., D.L.COOK
und W.E.HAMBOURGER Arch.int.Pharmacodyn. 97, 125 (1954)
- (18) ZIEGLER, K., H.EBERLE
und H.AHLINGER Liebigs Ann.Chem. 94, 504 (1933)

Lebenslauf

Ich wurde am 19. Februar 1938 in Srinagar, Kashmir (Indien) als Sohn des Landwirtschaftsbeamten Amar Nath Qasba und seiner Ehefrau Indrashanta, geb. Mattumzoa, geboren und im Jahre 1941 von meinem Onkel, Dr. med. Shamboo Nath Qasba, adoptiert.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1942 bis 1947 in Srinagar trat ich in die "Reasi High School", Jammu ein und bestand dort im Jahre 1952 die "Matriculation"-Prüfung. Ihr schloß sich ein zweijähriger Besuch des "Amar Singh College" in Srinagar an. Im Jahre 1954 legte ich dort die "Intermediate Science"-Prüfung in den Fächern Physik, Mathematik, Chemie und Englisch ab und studierte anschließend von 1954 bis 1958 am "Birla College Pilani" der Universität Rajasthan (Indien) Pharmazie. Dort wurde mir 1958 der Grad des "Bachelor of Pharmacy" verliehen.

Nach Abschluß meines Studiums war ich zunächst drei Monate (1.4.1958 bis 31.7.1958) am "Drug Research Laboratory" Srinagar und weiterhin von August 1958 bis April 1960 als Unterrichtsassistent (Demonstrator) in Mikrobiologie am "L.M. College of Pharmacy" der Universität Gujrat tätig.

Um meine Ausbildung auf den Gebieten der Pharmazie und Arzneimittelsynthese, der organischen Chemie sowie der Mikrobiologie zu erweitern und zu vertiefen, bezog ich im Mai 1960 die Universität München und bin seit Dezember 1960 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie mit der Durchführung der vorliegenden Promotionsarbeit unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. Thies und Herrn Universitätsdozenten Dr. H. Schönenberger beschäftigt. Seit November 1963 habe ich am gleichen Institut eine Hilfsassistentenstelle und seit Mai 1964 die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle inne.

